

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**CREACIÓN DE UN MODELO  
PROBABILÍSTICO DE  
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN  
BACTERIANA EN LACTANTES  
FEBRILES DE 0 A 3 MESES DE VIDA**

**TESIS DOCTORAL**

**Enrique Villalobos Pinto**

**Madrid, 2012**

*A mis padres, a mi hijo Álvaro, y a Carolina*

# AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Sánchez - Bayle, director de esta tesis, por su confianza en mí, y por su estímulo diario y ayuda para poder realizarla.

A la Sección de Hospitalización de Pediatría en general, por su ayuda y colaboración en todo lo que en ellos han podido.

Al Servicio de Microbiología del Hospital Niño Jesús, por su ayuda en la realización de este trabajo.

A todos los Médicos Residentes que han colaborado conmigo de manera puntual en la recogida de la base de datos de los pacientes.

A todos aquellos que confiaron y creyeron en mí...

# **ÍNDICE**

## **1. Introducción:**

1. Fisiopatología de la fiebre
2. Medición de la temperatura
3. Etiología de la fiebre
4. Definición de otros conceptos
5. Evidencias sobre el manejo del síndrome febril en lactantes de 0 a 3 meses:
  - a. Escalas clínicas
  - b. Determinaciones de laboratorio
  - c. Implicaciones terapéuticas

## **2. Justificación del proyecto:**

- a. Objetivo principal
- b. Objetivos secundarios

## **3. Pacientes y métodos:**

- a. Descripción de la muestra
- b. Diseño del estudio
- c. Análisis estadístico

## **4. Resultados:**

- a. Estudio descriptivo
- b. Relación entre evidencia de infección bacteriana y distintos parámetros de laboratorio
- c. Elaboración de un modelo probabilístico de infección bacteriana

## **5. Discusión**

## **6. Conclusiones**

## **7. Bibliografía**

# **1. INTRODUCCIÓN**

# **INTRODUCCIÓN**

La palabra fiebre procede del latín *fovere* (calentar) y en general significa una elevación de la temperatura corporal. Muchas son las definiciones dadas, a pesar de ser un síntoma tan habitual, si bien el mayor consenso se ha establecido al definirla como la temperatura rectal superior a 38°C (1).

Es uno de los principales motivos de consulta en pediatría, de tal manera que suponen entre un 10 y un 20% de la consultas en los servicios de Urgencias Pediátricas.

La fiebre es el marcador de infección por excelencia. La regulación y el control de la temperatura los realiza principalmente el centro termorregulador, localizado en la región preóptica de la porción anterior del hipotálamo, cerca del suelo del tercer ventrículo.

Desde siempre la fiebre ha sido un signo cardinal que ha servido y sirve como señal de alarma ante una probable infección susceptible o no de actuación terapéutica.

En el campo de la pediatría, la fiebre cobra, si cabe mayor relevancia dada la peculiaridad de los pacientes, muchos de ellos no colaboradores, la ambigüedad sintomática con la que en muchas ocasiones se presentan infecciones graves en pacientes pediátricos, y la consiguiente ansiedad que ello conlleva en las familias y, por qué no decirlo, en los propios profesionales.

Todos estos factores comentados crecen de una forma exponencial si se aplica el signo fiebre a lactantes de corta edad, especialmente menores de 3 meses, sujetos de este trabajo, en quienes el diagnóstico de potenciales infecciones bacterianas graves cobra mayores

implicaciones terapéuticas y, sobre todo pronósticas, que en ningún otro tramo de edad.

### **1. Fisiopatología de la fiebre:**

La primera respuesta del organismo frente a la invasión de un agente patógeno está producida por los macrófagos, quienes producen citocinas celulares que, liberadas al medio, tienen efectos locales y sistémicos.

Las principales citocinas proinflamatorias originadas en los macrófagos son la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Al mismo tiempo, los macrófagos liberan otra serie de sustancias coadyuvantes de la respuesta inflamatoria, como los radicales de oxígeno, el óxido nítrico (NO), los leucotrienos, algunas prostaglandinas y el factor de agregación plaquetaria (PAF).

Además de producir fiebre, las citocinas provocan la formación de mediadores químicos, conocidos como reactantes de fase aguda (RFA), cuya actividad consiste en coadyuvar a la respuesta inflamatoria. Son varias las citocinas que intervienen en el proceso de producción de los RFA, siendo la principal la IL-6. Los RFA pueden ser sustancias de nueva formación, apenas detectables en circunstancias normales, como ocurre con la proteína C reactiva (PCR) o con la procalcitonina (PCT), o sustancias preexistentes cuya concentración aumenta ante el estímulo infeccioso.

Si el estímulo infeccioso es poco relevante, las citocinas son neutralizadas por la respuesta antiinflamatoria, restableciéndose la normalidad. Si el estímulo es fuerte o permanente, las citocinas pasan a la circulación sistémica y se produce una respuesta prolongada de carácter general.

Las citocinas provocan efectos en diferentes órganos diana: así, en la médula ósea inhiben la acción de la eritropoyetina, favoreciendo la llamada anemia de carácter infeccioso, y estimulan la formación de tromboplastos, provocando una trombocitosis, y la movilización de los neutrófilos. A nivel muscular, provocan proteólisis, lo que originaría atrofia muscular si el proceso se prolonga. A nivel del tejido graso estimulan la lipólisis y la neoglucogénesis, lo que, unido a la movilización proteica, facilita el aporte de calorías para nuestro metabolismo. Por ello es muy habitual encontrar cetonuria en la orina de nuestros pacientes con fiebre.

## **2. Medición de la temperatura:**

La temperatura corporal sigue un ritmo circadiano, de tal manera que es menor a primera hora del día, elevándose aproximadamente 1°C por la tarde. La temperatura *interna* oscila, por tanto en un rango entre 36,5°C durante la madrugada, y 37,7°C por la tarde - noche. Esta temperatura se mide vía rectal.

La temperatura *externa* está sometida a más variaciones que la interna, tales como el calor ambiental, la ropa, el estado anímico, el ejercicio físico, etc. Se mide a nivel axilar, la forma más habitualmente utilizada, pero también a nivel inguinal, del conducto auditivo externo, o en la boca.

Al disponer de la temperatura central y periférica es posible el cálculo de la temperatura *diferencial*, signo de la perfusión tisular y del gasto cardiaco, y con tal fin, su monitorización es utilizada en las unidades de cuidados intensivos. También se ha utilizado en la práctica clínica, cuando se desea detectar un foco inflamatorio que incrementa la normal diferencia establecida entre 0,5 a 0,8°C.



Tradicionalmente se ha venido utilizando el termómetro de mercurio como el método más sencillo, práctico y preciso para la medición de la temperatura corporal. El mercurio tiene la ventaja de poseer un coeficiente de expansión menor que otros líquidos y un bajo margen de error, con una sensibilidad del 97,7%. Sin embargo, el hecho de ser de cristal y de romperse con facilidad, y, fundamentalmente, la regulación de la Unión Europea, establecida mediante el reglamento 847/2012 de la comisión de 19 de septiembre de 2012 por el que se modifica, en lo que respecta al mercurio, el anexo XVII del Reglamento (CE) n o 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, ha ido desplazando este método por otros de fiabilidad más variable, como los termómetros digitales, timpánicos, etc.

La temperatura rectal es la que se ha utilizado como medida estándar y la que se identifica con la temperatura rectal, como se comentó anteriormente. Es la que se utiliza fundamentalmente en los neonatos. La temperatura axilar, la más utilizada, suelen tener una desviación de -0,5°C respecto a la rectal, si bien puede haber variaciones de hasta 1-2 °C.

### **3. Etiología de la fiebre:**

No es objeto de este trabajo la exposición detallada de todas y cada una de las causas de fiebre en la infancia. En todo caso, sí señalar que las causas principales de fiebre se pueden subdividir en infecciosas y no infecciosas:

Dentro de las causas infecciosas, destacar que las infecciones *virales* representan más del 90% de todas las enfermedades agudas febriles de los niños. Dentro de ellas destacan las virosis respiratorias y, sobre todo, las infecciones víricas de vías altas (rinitis, faringoamigdalitis, otitis, sinusitis), que por sí solas ocasionan más de la mitad del total de casos de fiebre aguda en el niño. Siguen en frecuencia las enfermedades exantemáticas y las

gastroenteritis. También en el grupo de las infecciones bacterianas predominan las respiratorias, debidas sobre todo a estreptococos, neumococos, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*; siguen en frecuencia las infecciones urinarias y las gastroenteritis por *E. Coli*, *Campylobacter*, *Salmonellas* y otros gram-negativos. Más raras, pero destacables por su trascendencia, son las meningitis bacterianas y las infecciones osteoarticulares. De las infecciones protozoarias, las principales responsables de fiebre aguda son el kala - azar, y, en menor grado, la toxoplasmosis y el paludismo.

Entre las causas no infecciosas más frecuentes y de mayor gravedad destacan los procesos oncológicos y de un modo particular la leucemia linfoblástica aguda. Otras causas son las colagenosis, especialmente la artritis reumatoide y la fiebre reumática; alteraciones metabólicas, particularmente las deshidratación, y otras tales como la fiebre postquirúrgica o las reacciones vacunales.

En **menores de 3 meses** las causas no infecciosas tienen mayor importancia (ambiental, metabólica) y el diagnóstico por la clínica suele ser difícil. Estos pacientes tienen una escasa respuesta febril, pero su presencia puede ser signo de una enfermedad grave. Mención especial merece el grupo de los neonatos (menores de 4 semanas), considerado grupo de alto riesgo, donde aproximadamente en 1/8 de los casos puede hallarse una infección bacteriana grave. Entre las bacterias más frecuentes en este grupo de edad están el estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo B (*S. agalactiae*), las enterobacterias (sobre todo *E. Coli*) y *L. monocytogenes*.

#### 4. Definición de otros conceptos:

Aun pareciendo conceptos básicos, no siempre ha habido consenso sobre la definición de los siguientes tres conceptos, lo cual es fundamental para que en los estudios todos hagamos referencia a lo mismo y se eviten así sesgos en el análisis de los datos; estos conceptos serán los que guíen los procedimientos realizados en este estudio.

- **Fiebre sin foco (FSF):** Fiebre cuyo origen no se descubre tras una historia y una exploración física cuidadosas, y el cuadro clínico tiene una evolución inferior a 72 horas (1).
- **Infección bacteriana grave (IBG):** incluyen las siguientes entidades: (2): infección de vías urinarias, bacteriemia oculta, meningitis, neumonía, enteritis bacteriana, artritis séptica, osteomielitis y las infecciones de tejidos blandos.
- **Bacteriemia oculta (BO):** presencia de bacterias patógenas en sangre en un paciente con fiebre sin datos de focalización.
- **Infección de vías urinarias (ITU):** Cultivo positivo para una bacteria patógena de vías urinarias con una cantidad confiable de ufc/ml, a saber:
  - Aspiración suprapúbica: crecimiento de cualquier número de ufc/ml (no utilizada en nuestros pacientes).
  - Cateterismo vesical: a partir de 10000 ufc/ml.
  - Bolsa recolectora: a partir de 100000 ufc/ml.
- **Meningitis:** Cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo para bacteria patógena. Se excluyen patógenos conocidos como contaminantes (ej. *S. epidermidis*).
- **Enteritis bacteriana:** Manifestaciones clínicas de diarrea y coprocultivo positivo para bacterias patógenas.

Como podemos fijarnos, hay un elemento común y fundamental en todos los conceptos anteriormente relacionados con la definición de

infección bacteriana, que es el aislamiento de dicha bacteria en un cultivo biológico.

**5. Evidencias sobre el manejo del síndrome febril en lactantes de 0 a 3 meses:**

**a. Escalas clínicas:**

La fiebre es un problema importante fundamentalmente en lactantes pequeños por su especial vulnerabilidad a padecer IBG, hecho más acuciante si cabe en neonatos, por la inmadurez de su sistema inmunológico y la formación incompleta de la barrera hemato-encefálica. Así, la tasa de IBG en lactantes de 0 a 3 meses varía según la literatura entre el 8,5 y el 12% (3)

Durante finales de los años 80 y principios de los 90, los investigadores intentaron identificar aquellos lactantes pequeños con bajo riesgo de padecer IBG, y que, por tanto se beneficiaran de una actitud más conservadora cara al ingreso o no del paciente o al tratamiento antibiótico o no que hubieran de recibir. Así, surgen los *criterios de bajo riesgo*, diseñados por varios grupos, y que paso a describir a continuación a modo de resumen en la siguiente tabla (4):

	<u>Criterios de Boston</u>	<u>Criterios de Milwaukee</u>	<u>Criterios de Philadelphia</u>	<u>Criterios de Rochester</u>
<u>Rango de edad</u>	28 - 89 d	28 - 56 d	29 - 60 d	≤60 d
<u>T°C</u>	≥38°C	≥38°C	≥38,2°C	≥38°C
<u>Historia clínica</u>	Sin vacunación ni tratamiento antibiótico en las últimas 48 horas. No deshidratado	No definido	No definido	RN a término Sin antibióticos perinatales. Sin enfermedad de base. Sin hospitalización mayor que la madre.
<u>Exámen físico</u>	Buen estado general, sin signos de infección focal (oído medio, tejidos blandos, hueso/articulación)	Buen estado general (sin signos de dificultad respiratoria, alerta, activo y con buen tono muscular) No deshidratado. Sin signos de infección focal (oído medio, tejidos blandos, huesos/articulaciones).	Buen estado general EF anodina	Buen estado general, sin signos de infección focal (oído medio, tejidos blandos, hueso/articulación)
<u>Anal. Sangre</u>	LCR<10/mm <sup>3</sup> L<20.000/ mm <sup>3</sup> AO<10 l/campo RX Tórax: normal (si obtenida).	LCR<10/mm <sup>3</sup> L<15.000/ mm <sup>3</sup> AO<5 - 10 l/campo (sin bacteriuria, nitritos negativos) RX Tórax: normal (si obtenida).	LCR<8/mm <sup>3</sup> L<15.000/ mm <sup>3</sup> AO<10 l/campo Gram en orina negativo RX Tórax: normal Heces sin sangre y sin leucocitos o muy escasos (si indicado), con relación cayados/bandas <0.2	LCR: No indicada PL L: 5 - 15.000/ mm <sup>3</sup> N<1500 AO≤10 l/campo Heces (si indicado): L≤5
<u>Manejo del bajo riesgo</u>	Alta domiciliaria Antibioterapia empírica Seguimiento necesario	Seguimiento por cuidador responsable. Ceftriaxona IM 50mg/Kg con reevaluación en 24 horas.	Alta domiciliaria Antibioterapia empírica Seguimiento necesario	Alta domiciliaria Antibioterapia empírica Seguimiento necesario
<u>Manejo del alto riesgo</u>	Hospitalización Antibioterapia empírica	No definido.	Hospitalización Antibioterapia empírica	Hospitalización Antibioterapia empírica

**Tabla1.- Criterios combinados clínico - analíticos.**

L: Leucocitos; N: Neutrófilos; AO: Análisis de orina; LCR: líquido cefalorraquídeo.

La *sensibilidad* para el diagnóstico de **IBG** de las diferentes escalas presentadas es similar, oscilando entre el 84,4% y el 100%; EL rango de VPN de las mismas oscila entre el 93,7% y el 100%. Sin embargo, estas escalas tienen una baja especificidad (rango: 26,6 - 69%) (5)

La *sensibilidad* y VPN de estas escalas en el diagnóstico de **bacteriemia** se solapa y varía entre el 75 - 100% y el 97,1 - 100% respectivamente (6) (7). La especificidad para bacteriemia es más variable (Philadelphia: 19,1 - 51,1%; Rochester: 26,3 - 64,9%; Boston: 63,3%); el VPN de estas escalas para bacteriemia fue  $\geq 97\%$ .

El protocolo de Philadelphia mostró alta sensibilidad y VPN (100%) pero baja especificidad (24,2 - 50,7%) en el diagnóstico de *meningitis* (6) (7).

Por otra parte, analizando en la literatura la influencia que la edad pudiera tener en el diagnóstico de IBG en las diferentes escalas presentadas, distinguiendo entre neonatos ( $\leq 28$  días) y niños  $> 29$  días, se ha encontrado que los criterios de Rochester tienen mayor sensibilidad, especificidad y VPP en neonatos que en niños mayores para IBG o bacteriemia, aunque con una mayor tasa de FP (1 - 6,25% en neonatos vs 0 - 5,4% en niños mayores) (6) (7) (8).

Así, podría decirse que la probabilidad de que un lactante  $< 3$  meses clasificado como de bajo riesgo por las diferentes escalas esté libre de IBG (es decir, su VPN) oscila entre el 90 y el 100% para la mayoría de las mismas. En los estudios en que se evaluaron los potenciales daños sobre los pacientes diagnosticados erróneamente de bajo riesgo, que finalmente tuvieron una IBG, no se observaron complicaciones en 25 niños mal clasificados de un total de 4490 niños incluidos en los 6 estudios revisados, y en quienes se realizó un diagnóstico y/o tratamiento tardío (7), (9) (10) (11) (12) (13).

Por otro lado, el **VPP** observado en estas escalas para el diagnóstico de IBG oscila entre el 3,3% y el 48,6 % según las publicaciones (10), (14). Para *bacteriemia*, el VPP observado es bajo (0,5% para los Criterios de

Rochester) (10). Para estos últimos criterios una mayor prevalencia de IBG se corresponde con un mayor VPP.

Como **conclusión** a los datos expuestos previamente, podría decirse que las escalas clínicas son bastante precisas en la identificación de pacientes con bajo riesgo de padecer una IBG, siendo esta precisión mucho más baja en la identificación de pacientes con alto riesgo de padecerla.

#### **b. Determinaciones de laboratorio:**

##### **i. Recuento leucocitario:**

El recuento leucocitario, fundamentalmente medido en cuanto a los leucocitos totales, neutrófilos totales y recuento de formas inmaduras ha sido uno de los pilares analíticos básicos tenidos en cuenta para el despistaje de IBG en pacientes pediátricos. De hecho, previo a la aparición de diferentes reactantes de fase aguda (RFA), su determinación entró a formar parte no sólo de la cotidianidad del manejo de en los servicios de Urgencia hospitalarios, sino de grupos importantes de trabajo que incluyeron su determinación en las diferentes escalas que, conjugadas con datos clínicos, pretendían la identificación de aquellos lactantes febriles de bajo riesgo para padecer una IBG (v. tabla 1).

Así, salvo para el grupo de Boston, que estableció una cifra de corte de leucocitos totales de 20000, tanto el grupo de Philadelphia, como el de Milwaukee como el de Rochester sitúa el dintel en 15000 leucocitos, y éste último ligado a una cifra de neutrófilos inferior a 1500. Baraff, desde su publicación de 1993, trabajó en la definición de un margen "de seguridad" de leucocitos entre 5 - 15000

leucocitos, con el mismo dintel de neutrófilos, y una relación entre bandas y neutrófilos  $<2$  (15) (16).

En un interesante trabajo llevado a cabo en Estados Unidos sobre una muestra total de 3066 niños menores de 3 meses de todos los Estados, de los cuales 1746 tenían realizado un recuento leucocitario y hemocultivo, al comparar el área bajo la curva (ABC) que analizaba la mayor o menor precisión en el diagnóstico de IBG en estos pacientes, se obtuvo que, bajo criterios exclusivamente clínicos, similares a los expuestos previamente, dicho ABC era de 0,767, mientras que, introduciendo en la regresión logística el recuento leucocitario anormal (definido como  $<5000$  o  $\geq 15000$ ), dicho ABC se incrementaba a 0,803. Así, introduciendo exclusivamente este criterio analítico para el diagnóstico de IBG, la sensibilidad se incrementaba del 58,1 al 83,9%, mientras que la especificidad disminuía del 68,1 al 54%. De esta manera, ellos pudieron llegar a definir un grupo de alto riesgo para el desarrollo de bacteriemia y de meningitis bacteriana, que era aquél que incluía a neonatos con temperatura  $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ , mal estado clínico y recuento leucocitario anormal. (9).

En un meta-análisis del año 2011 en el que se analizan siete estudios sobre recuento leucocitario, se concluyó que el cociente de probabilidad (CP) para una prueba positiva fue de 0,87 a 3,05, y dicho CP para una prueba negativa fue de 0,65 a 0,97. (17). Se comentará más adelante a esta revisión. En otro similar de 2012 en el que se analizaron sobre este respecto 62 estudios, se concluye que la sensibilidad para el diagnóstico de IBG tendía a disminuir (del 100 al 16%) y la especificidad a aumentar (del 31 al 95,2%) según se elevaba el umbral de leucocitos



totales de 8000 a  $> 20.000/\text{mm}$ , camino paralelo al de los neutrófilos totales (NT) y al recuento de bandas. Sin embargo, el ABC de las bandas era del 81%, superior al de neutrófilos, del 78%, y superior ambos al de recuento leucocitario total, variando del 59 al 69%. (4)

ii. Análisis de orina:

Dentro de las IBG, la infección del tracto urinario (ITU) constituye la etiología más frecuente de IBG, variando según las diferentes series publicadas. En un meta-análisis de 2008 cuyo fin fue estimar la prevalencia de ITU en la infancia, se incluyeron 14 estudios que incluían niños de 0 a 24 meses. De estos estudios, se pudo concluir que la ITU es mayor en niños menores de 3 meses, otorgándose un papel protector de la circuncisión (circuncidados: 2,4%; no circuncidados: 20,1%), mientras que la prevalencia acumulada de ITU en lactantes con fiebre menores de dos años fue del 7% (IC95%: 5,5 - 8,4%) (18).

Es, por tanto, fundamental para el diagnóstico de IBG la inclusión del análisis de orina (AO) en el despistaje de IBG. Los grupos que definieron parámetros de bajo riesgo establecieron un dintel de  $<10$  leucocitos/campo en el sedimento urinario para la inclusión del paciente en dicho grupo, con sutiles diferencias entre los mismos (v. tabla 1).

Siguiendo con los trabajos citados anteriormente como muestra, en el trabajo de Pantell de 2004 (9), al sumar el AO a los criterios clínicos y el recuento leucocitario para el diagnóstico de IBG, el ABC llegaba a 0,806, la sensibilidad ascendía al 87,1% y la especificidad descendía hasta el 50,7%. Por otro lado, en el meta-análisis publicado en 2012 (4), la sensibilidad del AO para

el diagnóstico de IBG (incluyendo presencia de leucocitos, nitritos, o ambos) variaba del 81 al 85%, mientras que la especificidad variaba del 92 al 100%; el hallazgo de  $\geq 5$  leucocitos al microscopio disminuía la sensibilidad entre el 40% (19), y el 65% (20), con especificidad entre el 85% (19) y el 94% (20).

iii. Proteína C Reactiva (PCR):

La PCR fue descubierta en 1930 por Tillet y Francis (21). Ellos estudiaron el suero de pacientes con neumonía e identificaron una sustancia que precipitaba cuando se combinaba con el polisacárido C de la pared celular del neumococo. Se produce mediante inducción hepática mediada por las interleukinas, especialmente la IL-6, que se liberan durante la inflamación. Los valores normales de PCR en sujetos sanos están por debajo de 10 mg/L. Su origen puede ser tanto infeccioso como traumático, conectivopatía, etc. Algunas viriasis pueden producir suficiente estímulo inflamatorio como para inducir su elevación. Su detección en plasma requiere una progresiva elevación tras su producción hepática, y esto necesita no menos de 12-24 horas para ser valorable, si bien se empieza a incrementar a las 4-6 horas del estímulo inflamatorio, doblándose cada 8 horas, y alcanzando un pico a las 36-50 horas. (22). Su concentración permanecerá estable mientras dure la inflamación, pero disminuirá rápidamente con la resolución de dicha inflamación, dada su corta vida media de 4-7 horas. (23) A pesar de sus limitaciones, muchos trabajos han demostrado la importancia que este RFA tiene a la hora del diagnóstico de IBG, fundamentalmente en conjunción con los datos clínicos

y analíticos comentados previamente. (24). En el mismo año 2001, en un estudio prospectivo en Philadelphia sobre 77 pacientes febriles de 1 a 36 meses sin foco aparente, la PCR tuvo un mejor valor predictivo que el recuento leucocitario o el valor absoluto de neutrófilos en el diagnóstico de IBG. Así, con un punto de corte  $>7$  mg/dl se obtenía una sensibilidad del 79%, con una especificidad del 91%, y un VPN del 95%. (25). Sin embargo, algunos autores no han demostrado dicha superioridad cuando la incidencia de bacteriemia oculta es muy baja. (26). En un estudio realizado sobre 429 pacientes entre 57 y 180 días de vida (27), los valores medios de PCR eran significativamente más elevados en pacientes con IBG ( $2,7 \pm 3,7$  vs  $0,9 \pm 1,4$  mg/dl;  $p < 0,001$ ), con un ABC de 0,78. De hecho, en la guía NICE de 2007, ya se incluía la determinación rutinaria de la PCR para la evaluación de lactantes febriles  $<3$  meses. (28). A pesar de sus indudables ventajas, la precisión de este RFA dista bastante de ser la más deseable para la detección de IBG en lactantes pequeños; así, en un estudio realizado en México sobre 103 lactantes  $<$  de 3 meses de edad (2), si bien la PCR presentó el mejor desempeño diagnóstico en comparación con el recuento leucocitario y la velocidad de sedimentación globular (VSG), con un valor ABC de 0,71 para un punto de corte de 2 mg/dl, éste valor ROC, coincidente con lo publicado en otros trabajos, es inferior a lo deseable. Por último, como idea final sobre la PCR, referirme de nuevo a la revisión sistemática de 62 estudios, (4), en la cual la PCR demostró una mayor precisión general (ABC del 74 al 84%) que el recuento leucocitario, los neutrófilos totales, o incluso la PCT, RFA sobre el que se realizarán

comentarios a continuación, en la correcta clasificación de pacientes con y sin IBG.

iv. Procalcitonina (PCT):

La PCT es la prohormona de la calcitonina, descrita como un nuevo e innovador parámetro de infección en 1993 (29). Se sintetiza en el sistema mononuclear fagocítico y sistema neuroendocrino del área intestinal y pulmón. En individuos sanos los valores séricos son muy bajos ( $<0,5$  ng/ml) y en infecciones graves asciende hasta 1000 ng/ml sin cambios en la calcitonina plasmática (30). Se ha demostrado una rápida inducción a partir de las 3 h de la inyección de endotoxina en el torrente sanguíneo de individuos sanos, con un pico a las 6 h y una semivida de 25-30 (31). En este mismo trabajo se demostró que la PCR no se había incrementado a las 6 h de la inyección de endotoxina con un descenso más tardío que la procalcitonina en estos pacientes. Estas cualidades la hacen muy atractiva como parámetro más específico y precoz de IBG en lactantes febriles. En un trabajo español ya realizado en 2001 sobre 100 lactantes febriles entre 1 y 36 meses, los valores medios de PCT y PCR fueron estadísticamente superiores en IBG, pero con una rentabilidad diagnóstica superior de la PCT, con un ABC de 0,95, frente a 0,85 de la PCR, con un punto de corte para PCT  $>0,4$  ng/ml, para el cual se obtuvo una sensibilidad (S) del 95,5% y una especificidad (E) del 86,4%. Estos datos, además, se repetían para PCT cuando el tiempo de fiebre era inferior a 12 horas, lo que no ocurría con la PCR (32). Este mismo grupo, dos años más tarde, sobre una muestra de 445 lactantes entre 1 y 36 meses, estableció un punto de corte de 0,53 ng/ml y

de 27,5 mg/l para PCR, pero con una E mayor para PCT (94,3% vs 84,2%). Tanto PCR como PCT distinguían bien infecciones virales y bacterianas, si bien PCT era superior en la distinción entre infecciones bacterianas localizadas e IBG (ABC de 0,93 vs 0,74 de PCR). Dentro de las propias IBG, el ABC de PCT era superior al de PCR (0,95 vs 0,81,  $p<0,001$ ). (33). En neonatos, tras el conocimiento de la elevación fisiológica de la PCT, y la publicación de los primeros trabajos, se consideró como un parámetro de poca fiabilidad. Así, en un estudio realizado en 1999 sobre 423 neonatos < 11 días de vida se obtuvieron unos resultados discretos: sólo para un punto de corte de 0,27 se pudo obtener una  $S=80\%$ ,  $E=53\%$ , y  $VPN=87\%$ , perdiendo  $S$  y  $VPN$  con puntos de corte más elevados (0,5 y 3,5 ng/l) (34). De hecho, ya se habían determinado valores elevados de PCT en neonatos menores de 1 día de vida sanos, así como en niños con síndrome de distrés respiratorio o con fallo cardíaco (35), así como en aquellos con hipoxia perinatal (36). Sin embargo, por contra, en un trabajo español sobre 123 recién nacidos en los cuales se determinó la PCT en las primeras 12 horas de vida, estableciendo un punto de corte de 2 ng/ml, y comparándolo con el diagnóstico final de sepsis (mediante datos clínico-analítico-microbiológicos), se obtuvo una  $S=100\%$  (IC95%: 64,6 - 100) y un  $VPN=100\%$  (IC95%=96,1 - 100). Sin embargo, con una  $E=81,9\%$  (IC95%: 73,9 - 87,8) y un  $VPP= 25\%$  (IC 95%: 12,7 - 42,4), los autores proponen una prueba con mejor especificidad y VPP que confirmen los resultados, como es la PCR, a las 12-24 horas de vida en el recién nacido (37). Abundando en esto último, y en un estudio realizado en lactantes mayores, entre 1 semana y 36 meses ( $n=408$ ), se observó,

no sólo que PCT se elevaba más precozmente, sino que era más específico que PCR (en los mejores puntos de corte según ROC, que fueron de 0,8 ng/ml para PCT y de 32 mg/L para PCR, con una E: 89,8 vs 81,2% para PCR); sin embargo, además se vio que PCR era más sensible que PCT (71,3% vs 63,8%) (38).

En un intento de recoger la mayor evidencia sobre la fiabilidad de este marcados, se encuentra un metanálisis de 2010 sobre 1139 pacientes pediátricos ambulatorios, encontrándose una  $S = 0,771$ ,  $E = 0,804$ , cociente de probabilidad (también denominado razón de probabilidad) positivo (CPP/RPP)=3,6 y cociente de de probabilidad negativo (CPN/RPN)=0,218, con un ABC=0,8801 y un punto de corte que definieron en 0,8 para la detección de IBG (39), hallazgos en consonancia con una revisión sistemática más reciente sobre 3981 pacientes pediátricos, con una RPP: 1,75 - 3,11 y una RPN: 0,08 - 0,35 (17). En esta revisión se encontró que la regla de decisión clínica que mejores resultados aportó fue el análisis de orina junto con la PCR y la PCT, con una RPP: 4,92 (IC 95%: 3,26 - 7,43) y una RPN: 0,07 (IC 95%: 0,02 - 0,27).

Por último, en la revisión sistemática de 2012 de 62 estudios ya mencionada anteriormente (4), se encontró que la precisión diagnóstica general de PCT para IBG fue del 73% para neonatos y del 855 para mayores de 28 días de vida, en el grupo de edad entre 0 y 3 meses.

v. Otros parámetros de laboratorio:

De manera más somera, haré referencia a otros parámetros utilizados como marcadores de IBG:

1. Velocidad de sedimentación globular (VSG):

Debe ser <30 mm en la 1ª hora. Es un marcador lento que requiere más de una semana para alcanzar su valor máximo y su elevación puede mantenerse un tiempo más prolongado que la propia infección. Es sensible pero poco específico. Sólo se puede dar valor a grandes incrementos, del orden de 80 - 100 mm. En un trabajo mencionado anteriormente en 2008 sobre 103, pacientes (2), se encontró una ABC de 0,53 (IC 95%: 0,37 - 0,7), y, bajo un punto de corte de 30 mm/h, una S: 38,8, E: 75 y un VPN: 81, con lo que se concluye tiene un bajo valor diagnóstico, hecho corroborado por otros estudios (40) (41).

2. Interleukinas 8 y 6 (IL-8; IL-6):

Estudios sobre estas IL apuntan sobre la rapidez de su elevación, fundamental para una precocidad en el diagnóstico de IBG; así, se demostró que ya se encontraban elevadas a la hora de fiebre (42), y que, en combinación con PCR podrían ser útiles en el diagnóstico precoz de IBG en neonatos (43). Además, en la revisión sistemática sobre la fiabilidad de las pruebas de laboratorio comentada previamente (17), se halló para estas IL una RPP: 1,06 - 1,38 y una RPN 0,90 - 0,93.

En el estudio comentado con anterioridad sobre 423 neonatos (34), se demostró que la **IL-8** se elevaba antes que la PCT, con una mayor sensibilidad inicial, con tendencia a valores normales en 24 horas, cinética similar a la conocida de IL-6 (43). En este estudio se obtuvo

una mayor sensibilidad de la combinación entre PCR e IL-8 que PCT. Así, para un punto de corte de IL-8 de 70 y para PCR de 10, se obtuvo una S=91%, E=73% y un VPN=96%, superiores a los ya comentados sobre PCT en este estudio. Por contra, en neonatos, se ha demostrado que, al igual que ocurre con PCT, la IL-8 también puede elevarse en el síndrome de distrés respiratorio, lo que limitaría su utilización (35).

En cuanto a la **IL-6**, saber que concentraciones >100 pg/ml se consideran patológicas. Así, en un estudio realizado sobre 1500 niños entre 1 mes y 15 años de vida, se encontraron que valores bajos de IL-6 se correspondían a infecciones virales, si bien los valores más elevados registrados de esta molécula, > 2500 pg/ml, se encontraron precisamente en dos casos de infección viral, uno por adenovirus y otro en un lactante de 2 meses con VIH (44). En esta muestra se encontraron valores >100 pg/ml en el 14% de las infecciones virales y en el 53% de las bacterianas, ofreciendo una S: 79%, E: 80% y VPN: 96,2%. En otro estudio clásico de Galetto-Lacour sobre marcadores de infección (45), se analizó la IL-6, con escaso valor discriminativo entre IBG y no grave, y con resultados de S: 36%, E: 80% y VPN: 77%.

### 3. Interferón-alfa (IFN-alfa):

La detección de IFN-alfa en el torrente sanguíneo o en el LCR se relaciona en general con infección viral, ya que no se detecta en pacientes no infectados ni en aquellos con infecciones



bacterianas (46). Su interpretación es difícil dado que valores más elevados no se corresponden necesariamente con infecciones más graves. En el estudio del que hablé en el apartado anterior sobre 1500 niños (36) se detectó en el 77% de pacientes afectados de infecciones virales y en el 8,6% de aquellos que tuvieron infección bacteriana; así, para un punto de corte de 0, se obtuvo una S: 96%, E: 65% y VPN: 99,1%.

vi. Bacteriología:

1. Hemocultivo:

En nuestro centro se utilizan sobre todo los siguientes medios de cultivo:

BD BACTEC™ Peds Plus/F

Viales para la recuperación de microorganismos aerobios, especialmente diseñados para población pediátrica.

BD BACTEC™ Plus+Anaerobic/F

Viales para la recuperación de microorganismos anaerobios/anaerobios facultativos estándar.

Los viales de hemocultivo deben inocularse rápidamente atravesándolos con la aguja en posición vertical. Se inoculará en primer lugar el vial anaerobio, evitando la entrada de aire, seguido del aerobio, invirtiéndolos a continuación varias veces para mezclar la sangre y el medio de cultivo.

Los viales empleados en nuestro centro están diseñados para un volumen de 1-3 ml de sangre en el caso de viales para aerobios y de 8-10 ml de sangre en el caso de los viales para anaerobios.

## 2. Urocultivo:

En relación a los urocultivos, las muestras de orina se siembran en un medio cromogénico, de forma cuantitativa. Este producto es comercializado por la casa bioMeriéux, SA., Marcy l'Etoile, France.

### Agar chromID CPS

El agar CPS es un medio cromogénico que permite el aislamiento, recuento e identificación directa de *Escherichia coli* (debido a los sustratos específicos  $\beta$ -glucuronidasa y  $\beta$ -galactosidasa), *Proteus*, *Enterococcus* y KESC (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*) en un solo paso a partir de muestras de orina.

## 3. Cultivo de LCR:

Todos los LCR, además de una tinción de Gram, se sembraron en tres medios de cultivo: dos de ellos son medios sólidos y uno es un caldo de enriquecimiento que permite aumentar la recuperación de posibles microorganismos. Los medios son suministrados por las casas comerciales: bioMeriéux, SA., Marcy l'Etoile, France (Agar Columbia y Caldo Tioglicolato) y Oxoid, Ltd., Wesel, Germany (Agar chocolate).

### Medio Agar Columbia + 5% sangre de cordero

El agar Columbia es un medio de aislamiento especialmente diseñado para facilitar el crecimiento de microorganismos exigentes. Suplementado con sangre de cordero, es altamente nutritivo y, por tanto, está adaptado para el cultivo de la mayoría de las especies bacterianas, con independencia de su metabolismo.

### Agar Chocolate + PolyViteX (PVX)

El agar Chocolate + PolyViteX es un medio de aislamiento particularmente recomendado para el crecimiento de cepas exigentes pertenecientes a los géneros *Neisseria* y *Haemophilus*. Este medio está compuesto por una base nutritiva enriquecida con los factores X (hemina) y V (NAD) proporcionados por la hemoglobina y el PolyViteX, respectivamente.

### Caldo Tioglicolato + vitK + Hem

Medio de enriquecimiento. La agregación de nutrientes (caseína, extractos de levadura y carne, vitaminas) permite el desarrollo de la mayoría de las especies bacterianas. Hay diferentes fórmulas modificadas en las que se han incluido otros componentes como vitamina K1 y hemina.

En cuanto a la recogida y tratamiento de la muestra de LCR, comentar que el LCR de un paciente con sospecha de meningitis es la muestra clínica de mayor prioridad en un laboratorio de microbiología clínica.

Su transporte al laboratorio debe ser inmediato tras su obtención, y la entrega se hizo en mano, ya que se trata de una situación clínica urgente, que requiere el informe rápido de la tinción de Gram y la siembra inmediata de la muestra.

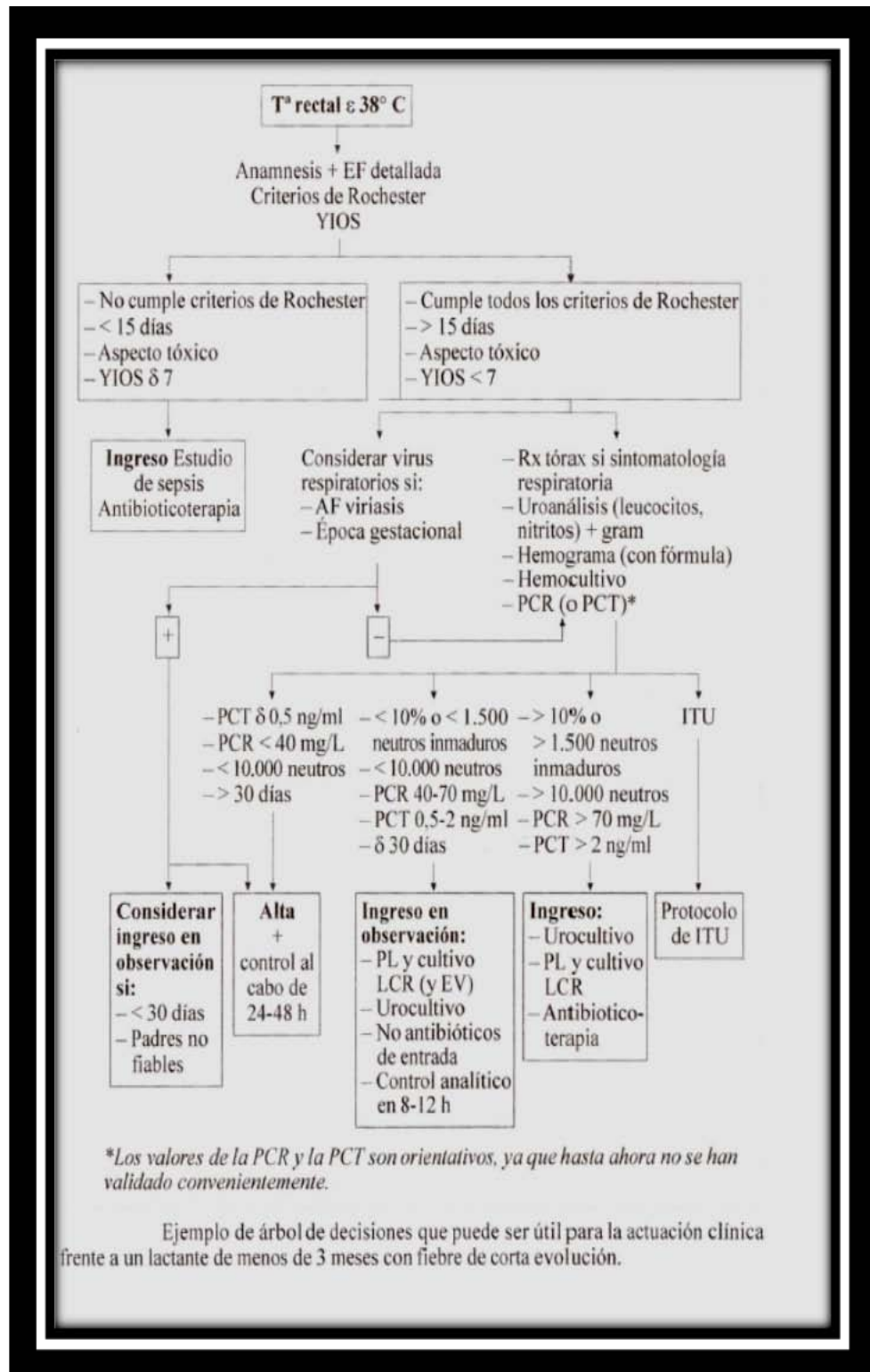
Cuando la muestra no se procesó inmediatamente, se conservó en la estufa a  $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  o a temperatura ambiente hasta su procesamiento en un plazo máximo de 24 horas.

**c. Implicaciones terapéuticas:**

El progresivo conocimiento sobre el síndrome febril en lactantes, los numerosos trabajos que han ido dando evidencia sobre la validez de las diferentes escalas clínicas y los RFA, en conjunción con la experiencia y la práctica clínica diaria, han ido dando paso a la plasmación de todo este cuerpo de conocimiento sobre los diferentes protocolos clínicos y guías de manejo basados en todo lo comentado previamente, con implicaciones, por tanto, diagnóstico - terapéuticas. En las últimas dos décadas el aumento de evidencia sobre todo esto, así como la implantación de la vacunación sistemática contra *Hemophilus Influenzae b* y, en algunas Comunidades Autónomas, contra el *S. pneumoniae*, unido a la mejoría en las condiciones de vida de la población han permitido ir "suavizando " los procedimientos diagnósticos y la indicación de antibioterapia empírica, en lactantes pequeños con síndrome febril sin foco, limitándose en ellos la indicación de estudios de sepsis completo y la utilización de antibióticos de amplio espectro en ellos.

A continuación expondré un cuadro resumen del algoritmo de la Asociación Española de Pediatría, realizado por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, que recoge una síntesis

de las recomendaciones a seguir ante un lactante febril menor de 3 meses, y que resume de algún modo todo lo expuesto anteriormente.



ALGORITMO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (2011) (1)

Por otro lado, sin embargo, sí quería destacar las recomendaciones de la última guía NICE, grupo internacional de gran prestigio en el mundo científico, sobre el manejo del síndrome febril en menores de 3 meses (28). Éste grupo actualmente está elaborando una nueva guía sobre este tema que tiene prevista su finalización el año próximo. En la guía vigente, de 2007, establece las siguientes recomendaciones:

- Los lactantes menores de 3 meses con fiebre han de ser observados, y se les ha de registrar la temperatura (T°C), frecuencia cardíaca (FC), y respiratoria (FR).
- Se recomienda a estos niños la realización de las siguientes pruebas complementarias (PC):
  - Hemograma
  - Hemocultivo
  - PCR
  - Análisis de orina
  - RX Tórax si síntomas respiratorios.
  - Coprocultivo si diarrea.
- La punción lumbar se realizará, salvo que esté contraindicada, en los siguientes casos, y siempre previo a la administración de antibióticos:
  - Lactantes < 1 mes
  - Lactantes entre 1 y 3 meses con malestar general
  - Lactantes entre 1 y 3 meses con una cifra de Leucocitos >15000 o < 5000.
- Se indican los antibióticos IV en los siguientes casos:
  - Lactantes < 1 mes
  - Lactantes entre 1 y 3 meses con malestar general

- o Lactantes entre 1 y 3 meses con una cifra de Leucocitos  $>15000$  o  $< 5000$ .
- En caso de administrar antibióticos recomiendan cefalosporinas de 3ª generación, como cefotaxima o ceftriaxona, así como antibióticos activos frente a Listeria, como ampicilina o amoxicilina.

En estas recomendaciones reseñadas me llama poderosamente la atención la ambigüedad del concepto de malestar general, sin utilizar las escalas clínicas ya validadas. Además, no incluyen dentro de las PC a realizar en estos niños a la PCT, a la vez que no se utiliza la cifra de PCR como uno de los criterios para la instauración de antibioterapia empírica. Los autores comentan más adelante que se necesitaba más evidencia sobre ambos marcadores, y que se adolecía de un coste de efectividad.

He querido destacar estas recomendaciones para resaltar el hecho de que, a pesar de la abundante evidencia y bibliografía sobre los diferentes marcadores de IBG, no todos los protocolos y guías los han acogido con el mismo "entusiasmo", y que se percibe que no se ha llegado a encontrar la herramienta definitiva que resuelva el dilema sobre el diagnóstico de IBG en lactantes pequeños, y de ahí la indicación más adecuada sobre la instauración o no de antibioterapia empírica.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**



# **JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

## **1. Objetivo principal:**

El objetivo principal de este trabajo es el encontrar una herramienta, un índice predictor de IBG en lactantes menores de 3 meses de vida con síndrome febril sin foco, que incluya toda la evidencia científica comentada previamente, a saber: estado clínico y pruebas complementarias con reactantes de fase aguda.

## **2. Objetivos secundarios:**

- a. Establecer un punto de corte idóneo a partir del cual nos permita recomendar tratamiento antibiótico con bastante fiabilidad.
- b. Realización de sucesivos estudios encaminados a encontrar una validez externa de los resultados encontrados, es decir, realización de estudios multicéntricos.
- c. Facilitación y homogeneización en la atención a estos pacientes en los diferentes Servicios de Urgencias Hospitalarias.
- d. Promoción, a través de esta herramienta, de un uso racional de antibióticos empíricos en estos pacientes.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

# **PACIENTES Y MÉTODOS**

## **1. Descripción de la muestra:**

La muestra se compone de 702 lactantes entre 0 y 3 meses de vida que acuden al Servicio de Urgencias con fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , sin foco aparente, y en los cuales, según protocolo, se realizan pruebas complementarias con recogida de bacteriología, y que ingresan en planta.

## **2. Diseño del estudio:**

Estudio prospectivo de 5 años en los que se analizan variables epidemiológicas, clínicas y analíticas de la muestra, concretamente la edad, la escala clínica de Rochester, las cifras absolutas de leucocitos y neutrófilos, la PCR y la PCT, su bacteriología (hemocultivo y/o urocultivo y/o cultivo de LCR), así como el diagnóstico definitivo. Análisis estadístico de los datos, y elaboración de modelo probabilístico que, incluyendo los datos anteriores, nos dé un índice predictor de IBG en los pacientes de nuestra muestra.

Como **criterios de exclusión**, se establecieron los siguientes:

- Ausencia de variables analíticas
- Cardiopatía
- Inmunodeficiencia primaria o secundaria

## **3. Análisis estadístico:**

Se utilizó el programa comercial SPSS para Windows, versión 15.0. Se analizaron los resultados de las variables numéricas en medias y desviaciones estándar, y en porcentajes las variables cualitativas. Se estudiaron las diferencias de las variables numéricas, después de comprobar su ajuste a una distribución

normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, usando el test de la t de Student para distribuciones paramétricas y el de Mann-Whitney para no - paramétricas. Se analizaron las tablas de contingencia para variables cualitativas utilizando el test de chi cuadrado. Se consideró significación estadística una  $p < 0,005$ .

Se estudió mediante regresión logística binaria la relación con las variables analizadas, siendo la variable dependiente el cultivo positivo y el índice de IBG. El análisis se hizo siguiendo una estrategia hacia atrás, partiendo del modelo máximo y sacando aquellas variables independientes cuyos coeficientes de regresión tenían una  $p < 0,05$  y conservando dentro del modelo aquellas variables que producían confusión.

El cálculo de las diferentes variables estadísticas se realizó de la siguiente manera:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$RV+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

$$RV- = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

Siendo VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; RV+/RPP/CP: razón de verosimilitud positiva o cociente de probabilidad positivo, y RV - /RPN/CPN: razón de verosimilitud negativa o cociente de probabilidad negativa.

Para analizar la sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y negativo, y sus intervalos de confianza al 95%, se usó el paquete estadístico online Interactive Statistical Calculation Pages: <http://www.statpages.org/ctab2x2.html>

## **4. RESULTADOS**

# RESULTADOS

## 1. Estudio descriptivo:

La muestra consta de 702 lactantes entre 0 y 3 meses de vida que acuden con fiebre al Servicio de Urgencias del Hospital Niño Jesús entre los años 2000 y 2005, y en quienes se recoge bacteriología a fin de despistar IBG, precisando finalmente ingreso.

En total obtuvimos resultado positivo de los **cultivos** bacteriológicos en un total de 145 pacientes, de los cuales un 79,3% (n=115) correspondían a infecciones urinarias, seguido ya a distancia por sepsis (n=20), meningitis (n=6) y diarrea invasiva por Salmonella (n=3)(v. Fig1).

Dentro del concepto de **IBG**, más amplio, hallamos, además de las entidades descritas previamente, 21 neumonías, 13 celulitis y 2 onfalitis (v. Fig2).

En cuanto a los **gérmenes**, el más frecuentemente aislado, como podemos deducir con los datos previos, fue el E. Coli, en un 62,75% de los cultivos (n=91, 6 de ellos como agente etiológico de meningitis), y suponiendo el 73,9% de las Infecciones urinarias (n=85), seguido del enterococo, en 15 pacientes con Infección urinaria.

Destacan asimismo el *S. agalactiae*, suponiendo el 35% de los casos de sepsis (n=7), y el 20% de los de meningitis, (n=1), así como el *S. penumoniae*, suponiendo el 25% de los casos de sepsis (n=5) y el 40% de los casos de meningitis (n=2) (v. Figs. 3 y 4).

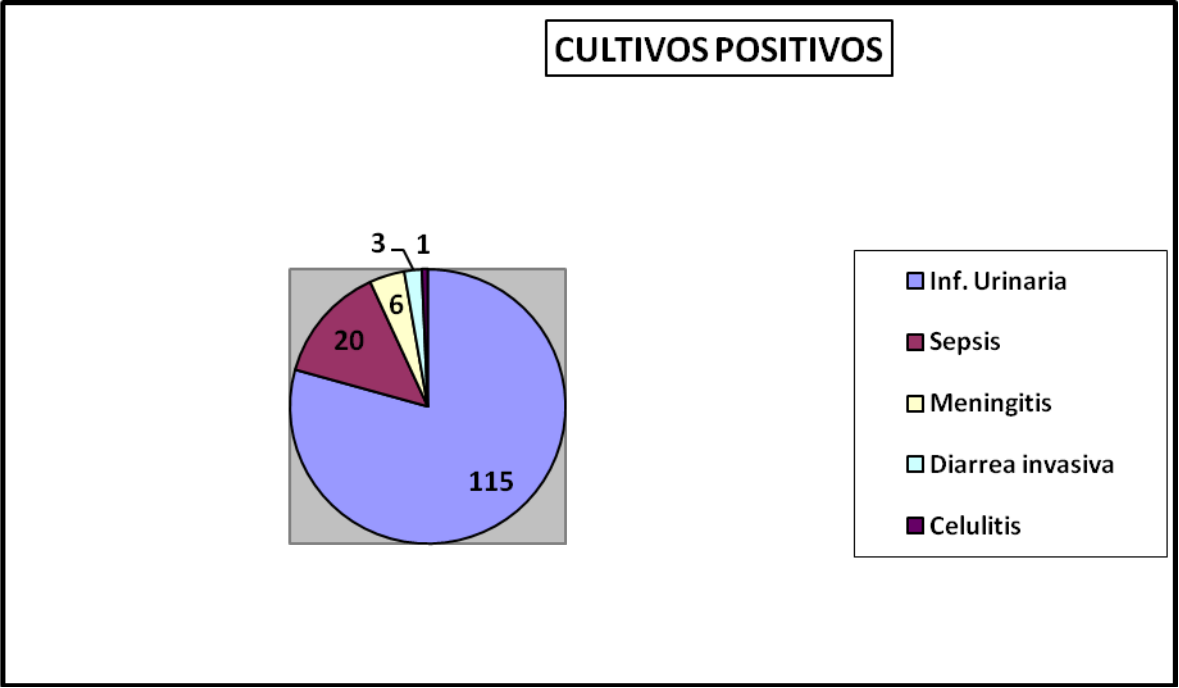


Fig. 1.- Resultados obtenidos de nuestra bacteriología según el diagnóstico.

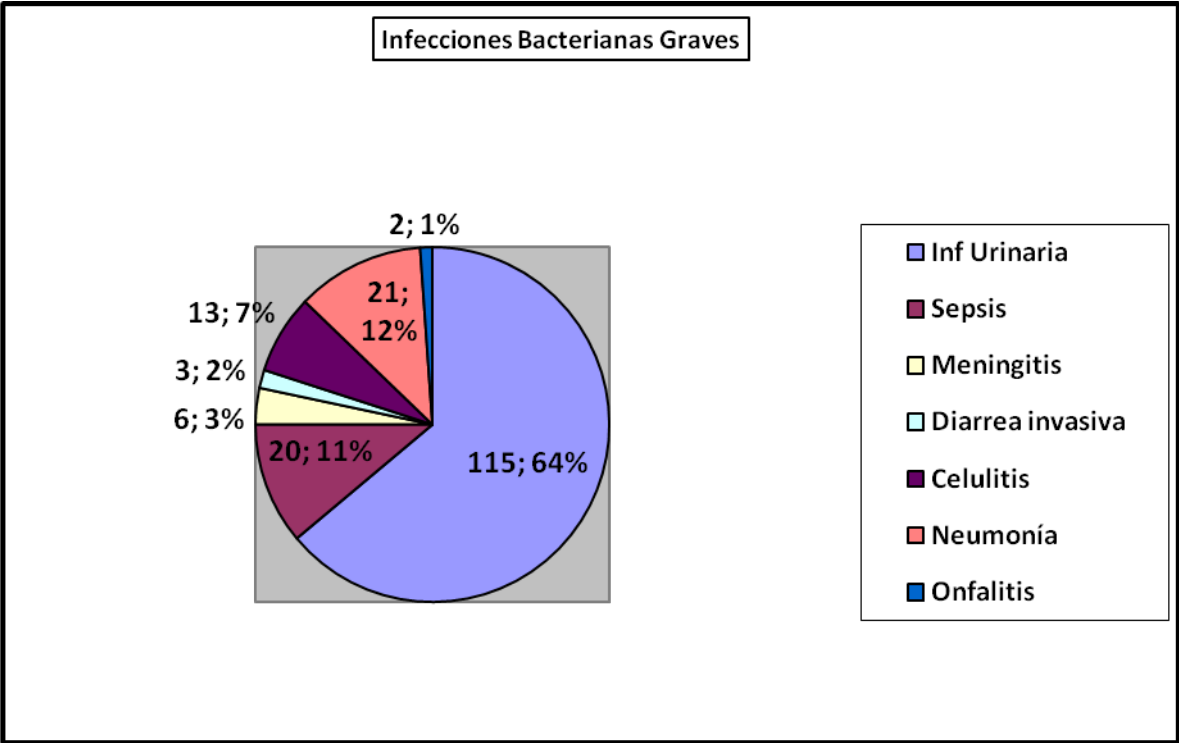
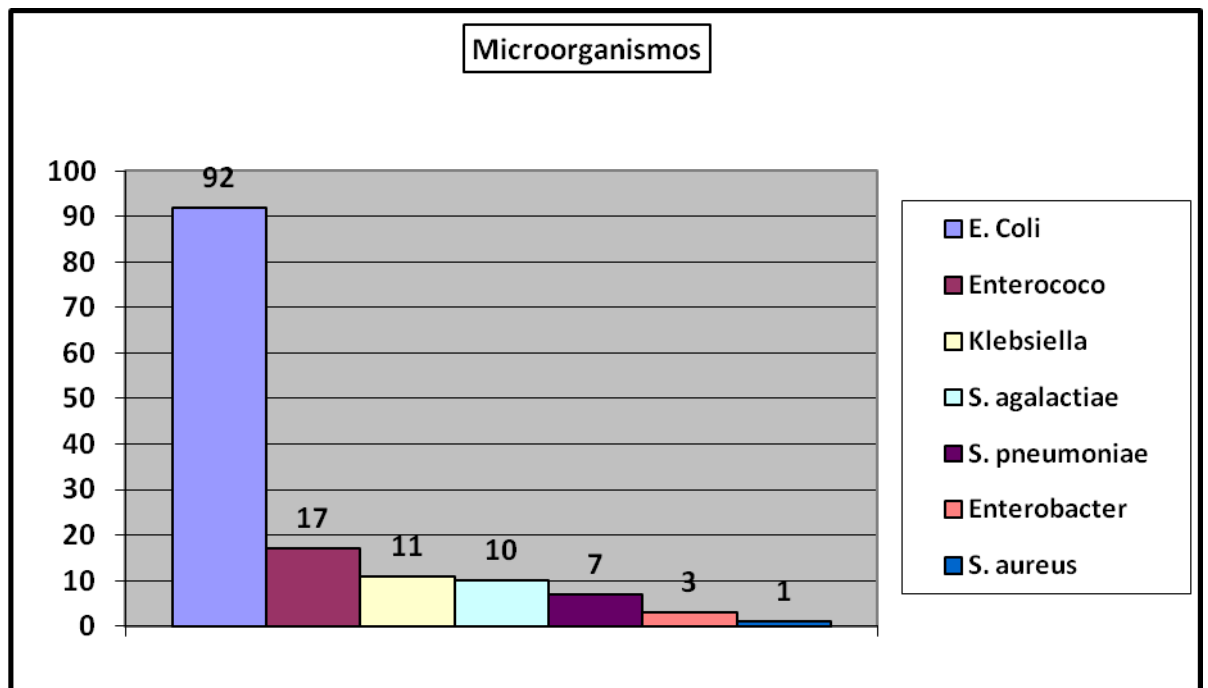


Fig.2.- Infecciones bacterianas graves encontradas en nuestra serie.

Nótese que se han incorporado a este gráfico todas aquellas IBG que no tuvieron confirmación microbiológica, a saber: neumonías, celulitis con cultivo negativo y 2 onfalitis en las que no se encontró confirmación microbiológica.



**Fig. 3.-** Distribución de nuestra bacteriología positiva encontrada, por patógenos.



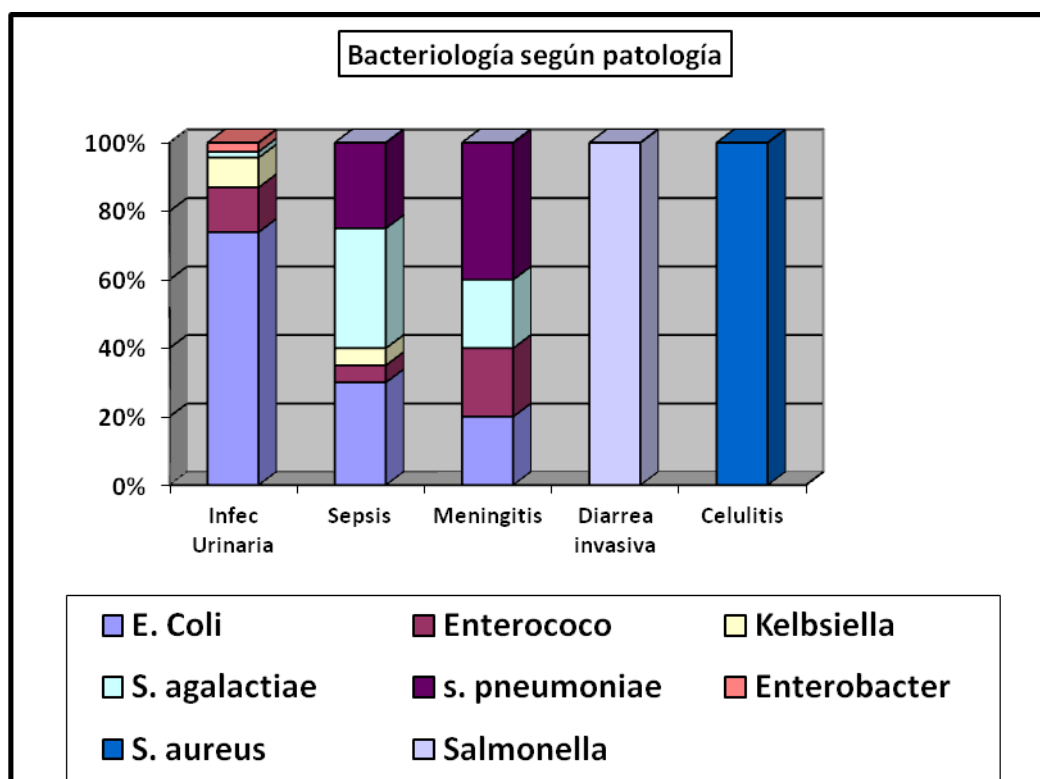


Fig. 4.- Distribución de la bacteriología según patología.

En estas gráficas se puede ver de manera evidente el peso que *E. Coli* tiene en la etiología de la Infección urinaria, teniendo un papel nada desdeñable en sepsis y meningitis, entidades en las cuales se puede apreciar un papel muy importante del neumococo y del *S. Agalactiae*.

En la tabla siguiente se resumen tanto la edad de nuestros pacientes como las muestras analíticas recogidas en la base de datos. Posteriormente se estratificarán dichas variables en función de que el resultado de la bacteriología recogida fuera positivo o negativo.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
Edad (meses)	702	0,03	3,00	1,3375	0,76569
Leucocitos totales	675	1.600	58.000	13.035	6,576
Neutrófilos totales	375	500	29.160	5.820	4.240
PCR (mg/dl)	641	0,10	27,80	2,6694	3,86526
PCT (ng/mL)	701	0,03	67,30	0,9655	3,99245

**Tabla2.** Variables epidemiológicas y de hemograma recogidas.

	Cultivos	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad (meses)	+	145	1,4057	0,83583	0,06941
	-	557	1,3198	0,74613	0,03161
Leucocitos totales	+	142	15.584	6.593	0,55326
	-	533	12.356	6.409	0,27761
Neutrófilos totales	+	63	7.664	3.753	0,48824
	-	312	5.447	4.174	0,23877
PCR (mg/dl)	+	141	4,8298	5,56622	0,46876
	-	500	2,0602	2,96286	0,13250
PCT (ng/mL)	+	145	2,4779	7,59308	0,63057
	-	556	0,5711	2,09561	0,08887

**Tabla3.** Estratificación de datos de tabla 2 en función de la positividad o negatividad bacteriológica.

De igual forma, procedimos a seguir estratificando dichos datos en función no sólo de la positividad o no de los cultivos bacteriológicos, sino también en función de la presencia o no de IBG, definida en el apartado introductorio:

	IBG	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad (meses)	SI	180	1,4468	0,80961	0,06035
	NO	522	1,2998	0,74705	0,03270
Leucocitos totales	SI	176	15.982	6,98095	0,52621
	NO	499	11.996	6,10398	0,27325
Neutrófilos totales	SI	86	8.139	5,19015	0,55967
	NO	289	5.130	3,64685	0,21452
PCR (mg/dl)	SI	170	4,9682	5,40977	0,41491
	NO	471	1,8397	2,68694	0,12381
PCT (ng/mL)	SI	180	2,2375	6,92507	0,51616
	NO	521	0,5261	2,04831	0,08974

**Tabla 4.** Estratificación de datos de tabla 2 en función de la presencia o ausencia de IBG.

Además, dentro del mero análisis descriptivo de los datos, y, aun estando incluidas dentro de la tabla anterior, quise analizar por separado los mismos datos para el caso de sepsis - meningitis, dada la gravedad de dichas patologías:

	Sepsis - meningitis	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad (meses)	SI	22	1,2409	0,79502	0,16950
	NO	680	1,3406	0,76512	0,02934
Leucocitos totales	SI	22	13,6445	5,52364	1,17764
	NO	653	13,0148	6,61158	0,25873
Neutrófilos totales	SI	12	7,9083	3,45844	0,99837
	NO	363	5,7508	4,24872	0,22300
PCR (mg/dl)	SI	21	4,3095	6,32984	1,38128
	NO	620	2,6139	3,74942	0,15058
PCT (ng/mL)	SI	22	7,2191	15,57437	3,32047
	NO	679	,7629	2,76294	0,10603

**Tabla 5** Estratificación de datos de tabla 2 en función de la presencia o no de sepsis/meningitis

En nuestros pacientes seguimos y analizamos los criterios clínico - analíticos de Rochester, resumidos en la tabla 1. Con esto, analizamos, la presencia o ausencia de IBG, particularizando en sepsis - meningitis, así como de bacteriología positiva en función de que los pacientes cumplieran o no dichos criterios de Rochester.

		CRITERIOS DE ROCHESTER		Total
		Si	No	
Cultivos	-	432	125	557
	+	11	134	145
Total		443	259	702

**Tabla 6.** Cumplimiento de criterios de Rochester y su relación con la bacteriología.

Como podemos ver en esta tabla, 11 pacientes que cumplían los criterios de Rochester de bajo riesgo presentaron cultivos positivos, dando una tasa de falsos positivos, por tanto, del 2,48%. Por otro lado, su sensibilidad en la detección de cultivos positivos fue 92,41%, y su especificidad en cuanto al grupo de bajo riesgo en descartar cultivos positivos fue del 77,55%.

		CRITERIOS DE ROCHESTER		Total
		Si	No	
IBG	NO	433	89	522
	SÍ	10	170	180
Total		443	259	702

**Tabla 7.** Cumplimiento de criterios de Rochester y su relación con IBG.

Tanto estos datos como los de la tabla anterior se comentan comparativamente en el apartado de discusión. Simplemente destacar, al igual que en la tabla anterior, lo primero en que nos fijamos si queremos descartar IBG, que dentro de los pacientes incluidos dentro del grupo de bajo riesgo, se encontrarían 10 pacientes con IBG, dando una tasa de FP del 2,25%. Por otro lado, clasificaría bien a los enfermos (sensibilidad) en un 94,4%, y la especificidad de la escala en descartar IBG, dentro del grupo de bajo riesgo por tanto, sería del 84,86%.

		CRITERIOS DE ROCHESTER		Total
		No	SI	
Sepsis - Meningitis	NO	435	245	680
	SI	8	14	22
Total		443	259	702

**Tabla 8.** Cumplimiento de criterios de Rochester y su relación con sepsis - meningitis.

## 2. Relación entre evidencia de infección bacteriana y distintos parámetros de laboratorio: análisis estadístico.

Tras esto, y derivado del análisis estadístico de los datos expuestos con anterioridad, hemos encontrado los siguientes hallazgos:

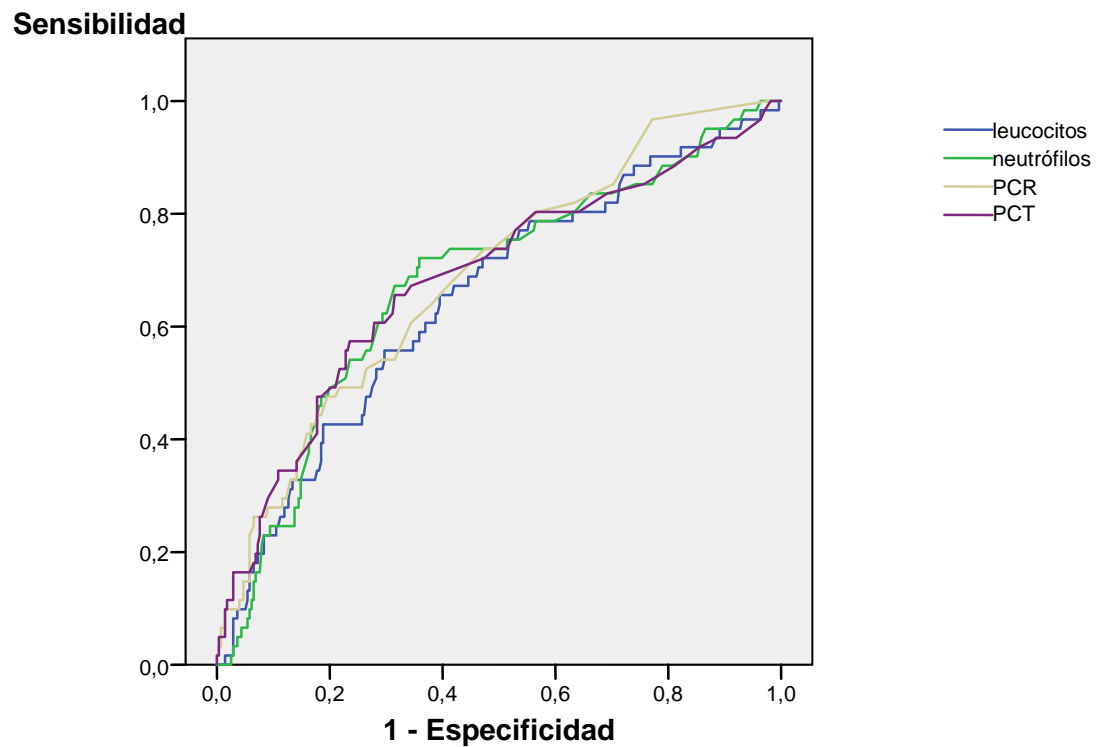
- Relación estadísticamente significativa entre tener **cultivos bacteriológicos** positivos y una mayor cifra de leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT, en comparación con aquel grupo que presenta cultivos negativos (**v. tabla 3**). Así, como podemos ver en dicha tabla, en el grupo con cultivos positivos se encontró una media de leucocitos en torno a 15000, de neutrófilos en torno a 7000, una PCR de 4,8 mg/dl de media, y una PCT de 2,47, respecto a valores medios en torno a 12000 y 5000 de leucocitos y neutrófilos, y un punto medio de PCR y PCT de 2 y 0,57 respectivamente para el grupo con bacteriología negativa:

CULTIVOS +	Edad	Leucocitos	Neutrófilos	PCR	PCT
U de Mann-Whitney	38524,500	25986,000	6152,000	19716,000	25100,000
W de Wilcoxon	193927,500	168297,000	54980,000	144966,000	179946,000
Z	-,859	-5,742	-4,685	-8,026	-7,009
Sig. asintót. (bilateral)	0,391	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

**Tabla 9.** Análisis estadístico entre parámetros epidemiológicos y analíticos con presencia de cultivos positivos.

- A partir de estos datos, hemos elaborado una curva ROC de análisis de Sensibilidad y Especificidad para leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT, a partir de la cual obtuvimos el Área Bajo la Curva de cada variable por separado:

### Curva ROC para Cultivos +



Área bajo la curva	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
Leucocitos	0,650	0,039	<0,001	0,573	0,727
Neutrófilos	0,675	0,039	<0,001	0,599	0,752
PCR	0,687	0,037	<0,001	0,614	0,759
PCT	0,682	0,041	<0,001	0,603	0,762

Tabla 10. ABC para cultivos positivos y leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT.



En esta tabla podemos advertir los resultados que hemos obtenido para cada una de las variables por separado, con valores prácticamente superponibles entre ellos, con unos resultados ligeramente superiores para PCR, que, aun así, nos ofrece un ABC del 68,7%.

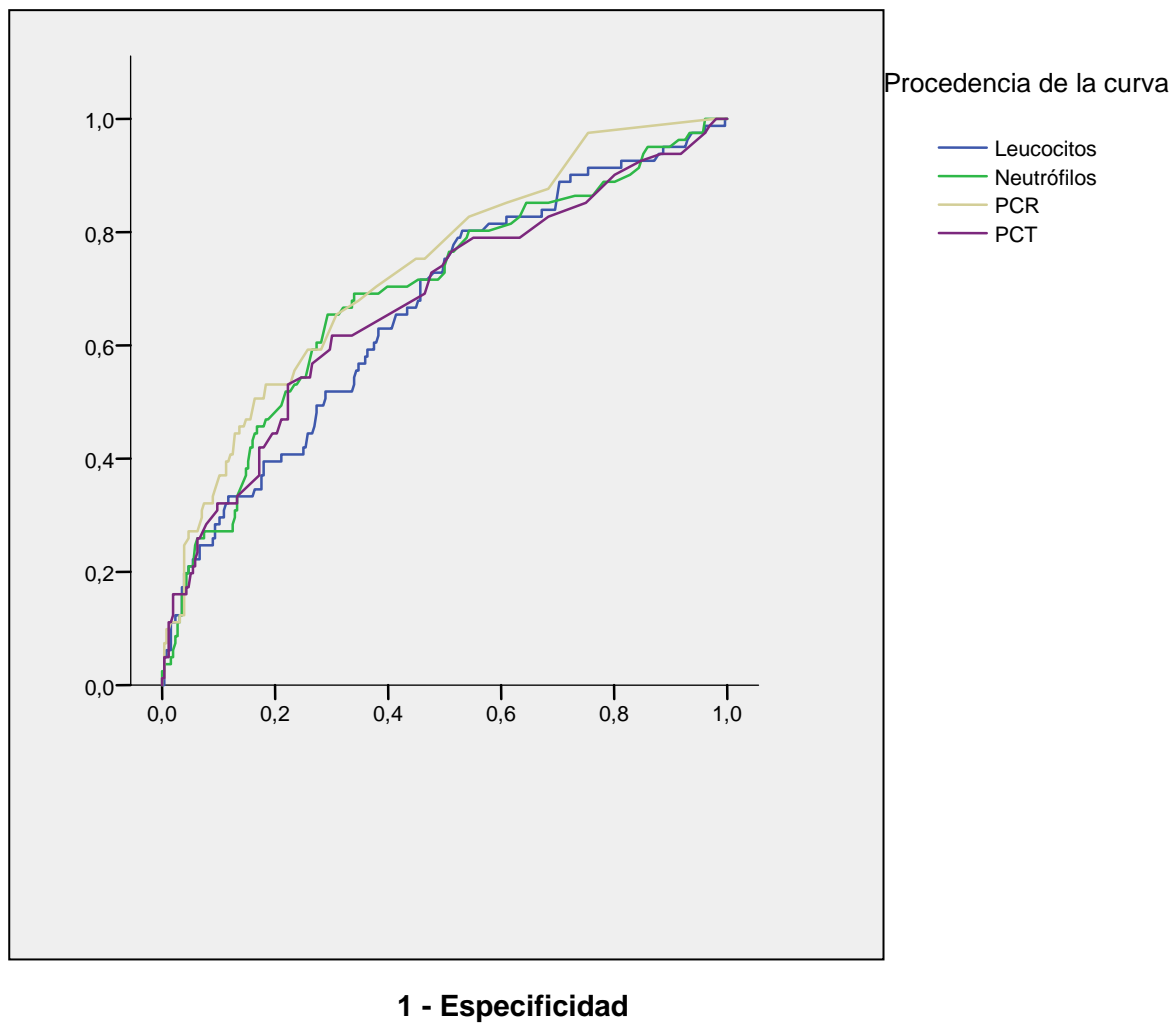
- Del mismo modo procedimos para el análisis de los datos en relación con la presencia o no de **IBG (v. tabla 4)**. Los datos obtenidos fueron muy similares a los de la bacteriología, pero con la diferencia de una significación estadística discreta para la edad que, sin embargo, tiene muy escasa significación clínica, de tal forma que la media de edad para el grupo con IBG es discretamente más elevada que para los que no lo padecen (1,44 meses vs. 1,29), dato irrelevante clínicamente. El resto de los parámetros es prácticamente superponible al de la bacteriología, y, por tanto, igualmente significativos. Por tanto, la curva ROC y el ABC fueron igualmente similares

IBG	Edad	Leucocitos	Neutrófilos	PCR	PCT
U de Mann-Whitney	42316,500	28216,500	7427,500	19522,500	29766,000
W de Wilcoxon	178819,500	152966,500	49332,500	130678,500	165747,000
Z	-1,998	-7,057	-5,666	-9,945	-7,317
Sig. asintót. (bilateral)	0,046	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

**Tabla 11.** Análisis estadístico entre parámetros epidemiológicos y analíticos con IBG.

Sensibilidad

### Curva ROC para IBG



Área bajo la curva	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
Leucocitos	<b>0,665</b>	0,035	<0,001	0,596	0,733
Neutrófilos	<b>0,691</b>	0,035	<0,001	0,623	0,760
PCR	<b>0,732</b>	0,032	<0,001	0,670	0,794
PCT	<b>0,676</b>	0,036	<0,001	0,605	0,746

Tabla 12. ABC para IBG y leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT.

En esta tabla se objetivan unos resultados igualmente discretos para cada variable por separado, en relación con IBG. Tan sólo advertir un ABC ligeramente superior para todos ellos, con igualmente un resultado más favorable para PCR (ABC: 73,2%).

- Por último, dentro de este apartado, se realizó la misma metodología de análisis de datos para el subgrupo con **sepsis - meningitis (v. tabla 5)**. Para este subgrupo sólo se pudo obtener significación estadística para las variables de neutrófilos y PCT, quizás debido a un escaso tamaño muestral obtenido con esta patología (n=22). Con esto, obtuvimos que para el grupo con esta patología, la cifra media de neutrófilos se situaba en torno a los 8000 (7908), y la PCT en torno a 7, que contrastaba claramente con los valores de 5750 y 0,76 obtenidos en el grupo sin sepsis - meningitis para Neutrófilos y PCT. El resto de los valores no fueron significativos.

Sepsis - meningitis	Edad	Leucocitos	Neutrófilos	PCR	PCT
U de Mann-Whitney	6920,500	6343,500	1276,000	5500,500	3605,500
W de Wilcoxon	7173,500	219874,500	67342,000	198010,500	234465,500
Z	-0,601	-0,933	-2,442	-1,214	-4,136
Sig. asintót. (bilateral)	0,548	0,351	0,015	0,225	<0,001

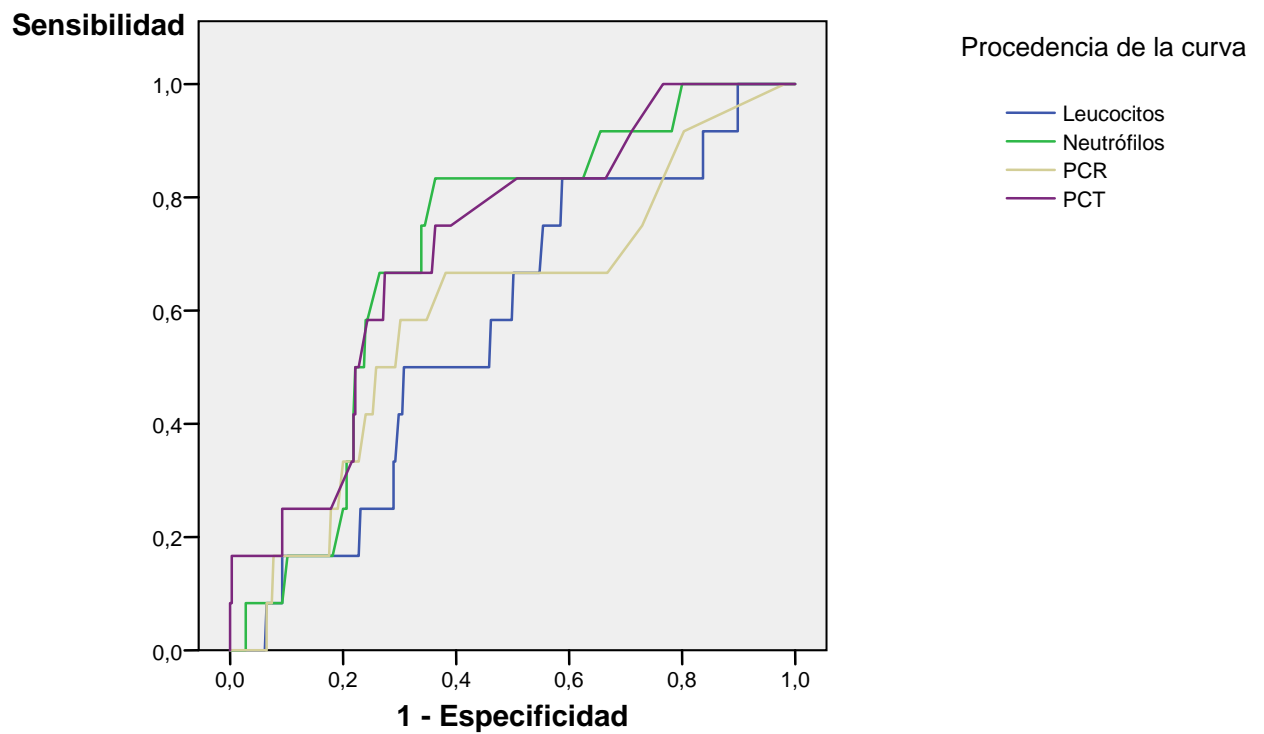
**Tabla 13.** Análisis estadístico entre parámetros epidemiológicos y analíticos con sepsis-meningitis.

En este grupo, sin embargo, y dado el escaso tamaño muestral, el ajuste a una curva ROC no fue exitoso, con resultados de ABC de nula aplicabilidad metodológica, a pesar de lo cual lo expongo a continuación.

Área bajo la curva	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
Leucocitos	0,574	0,075	0,382	0,426	0,722
Neutrófilos	0,702	0,063	0,017	0,579	0,825
PCR	0,601	0,084	0,234	0,437	0,766
PCT	0,710	0,068	0,013	0,578	0,843

**Tabla 14.** ABC para sepsis - meningitis y leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT.

### Curva ROC para sepsis - meningitis



Los valores ROC obtenidos, por tanto, son discretos, obteniéndose como mejor parámetro un ABC del 71% para PCT, siendo, en este caso, superior al de PCR.

### 3. Elaboración de un modelo probabilístico de infección bacteriana:

Con todo lo anterior, el objetivo fue integrar todos los datos anteriores analíticos con parámetros clínicos (escala de Rochester), y con ello elaborar una fórmula que nos permitiera calcular la probabilidad de obtener un cultivo positivo, y, por tanto, de manera colateral, de tener una infección bacteriana grave.

Se trata, por tanto, de obtener la mayor rentabilidad diagnóstica dado que, como hemos podido comprobar, la utilidad de cada parámetro analizado separadamente es bastante discreta.

Así, mediante regresión logística, pensamos que la mejor manera de integrar todas las variables era mediante la introducción en el modelo de la PCR, PCT y los Criterios de Rochester, que tienen en cuenta los parámetros analíticos.

De esta forma, se obtuvo la siguiente tabla:

<u>Regresión logística</u>		<b>B</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>I.C. 95,0%</b>	
		Inferior	Inferior	<b>Superior</b>	Inferior	Superior
	PCR	0,056	0,049	<b>1,058</b>	1,000	1,118
	PCT	0,084	0,063	<b>1,087</b>	0,996	1,187
	C. Rochester	3,586	<0,001	<b>36,097</b>	18,589	70,094
	Constant e	-3,746	<0,001	<b>0,024</b>		

**Tabla 15.** Modelo de regresión logística para cultivos + incluyendo PCR, PCT y C. de Rochester.

y, con esta fórmula de base, en la que se integra el papel que juega cada una de las variables en la identificación de cultivos positivos se elaboró la siguiente fórmula:

***"La probabilidad de obtener un cultivo positivo (pc+) será la obtenida al sumar una constante (0,024), más el valor obtenido de PCR\*1,058, de PCT\*1,087, y de 36,097\*Puntuación en criterios de Rochester <4"***

$$\underline{pc+= 0,024 + PCR*1,058 + PCT*1,087 + 36,1R<4}$$

Con ella seríamos capaces de predecir con bastante exactitud la probabilidad de obtener un cultivo bacteriológico positivo en un lactante febril menor de 3 meses.

De la misma manera se procedió a la hora de obtener la probabilidad de obtener una IBG:

<u>Regresión logística</u>	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
PCR	0,117	0,036	10,295	1	0,001	<b>1,124</b>	1,047	1,207
PCT	0,121	0,054	4,991	1	0,025	<b>1,128</b>	1,015	1,254
C. Rochester	4,215	0,360	136,938	1	<,001	<b>67,701</b>	33,419	137,151
Constante	-4,053	0,353	131,610	1	<,001	<b>,017</b>		

**Tabla 16.** Modelo de regresión logística para IBG incluyendo PCR, PCT y C. de Rochester.

Con esto, se pudo realizar, del mismo modo que se realizó anteriormente, la siguiente afirmación:

***"La probabilidad de padecer una Infección bacteriana grave será la obtenida al sumar una constante (0,017), más el valor obtenido de PCR\*1,124, de PCT\*1,128, y de 67,701\*Puntuación en criterios de Rochester <4"***

$$\underline{pIBG = 0,017 + PCR*1,124 + PCT*1,128 + 67,701R < 4}$$

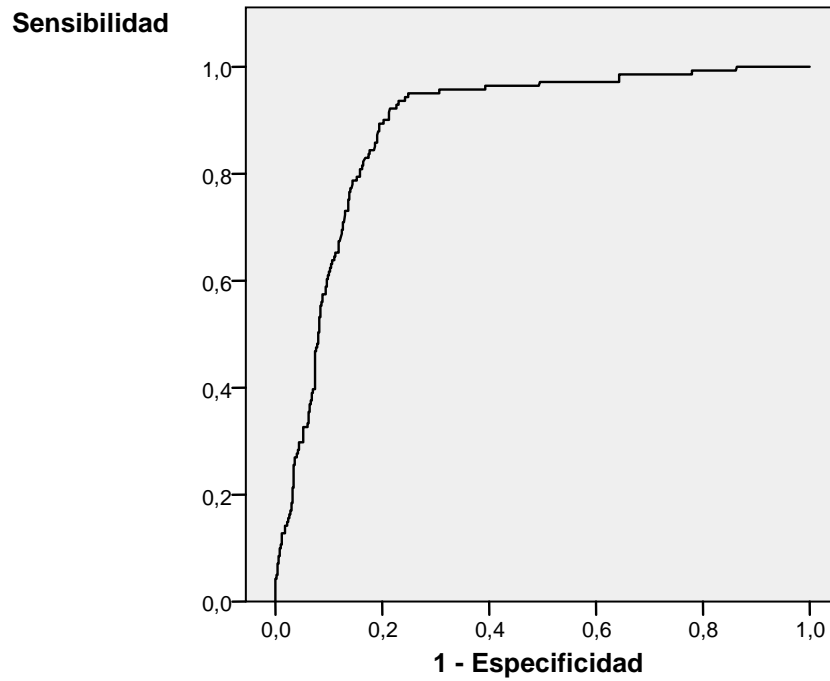
Con ella seríamos capaces de predecir la probabilidad de obtener una IBG en un lactante febril menor de 3 meses.

Con ambas fórmulas, y con un punto de corte adecuado, podríamos modificar nuestra pauta diagnóstico - terapéutica a la hora de abordar a este grupo de pacientes.

A continuación, y aplicando lo anterior, se expondrá el análisis de los cultivos positivos e IBG:



**Curva ROC para cultivo +**



ABC para cultivo +	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
0,888	0,015	<,001	0,859	0,916

**Tabla 17.** ABC para cultivos + aplicando el modelo probabilístico

Y a continuación expresaré en sendas tablas los valores obtenidos para diferentes puntos de corte establecidos.

PTO DE		Cultivo +		Total
CORTE: 35		-	+	
Cultivos	-	389	110	499
	+	11	130	141
Total		400	240	640

**Tabla 18.** Tabla de contingencia para Cultivos + (Pto. de corte: 35)

PTO DE		Cultivo +		Total
CORTE: 25		-	+	
Cultivos	-	386	113	499
	+	10	131	141
Total		396	244	640

**Tabla 19.** Tabla de contingencia para Cultivos + (Pto. de corte: 25)

A mayor punto de corte se obtiene una mayor especificidad, pero se pierde sensibilidad. Dada la edad de nuestros pacientes, y que el fin primordial de los tests de detección de IBG se han de basar inicialmente en la mayor sensibilidad posible, con una especificidad aceptable, escogimos el punto de corte **25** como el más apropiado, con las siguientes características:

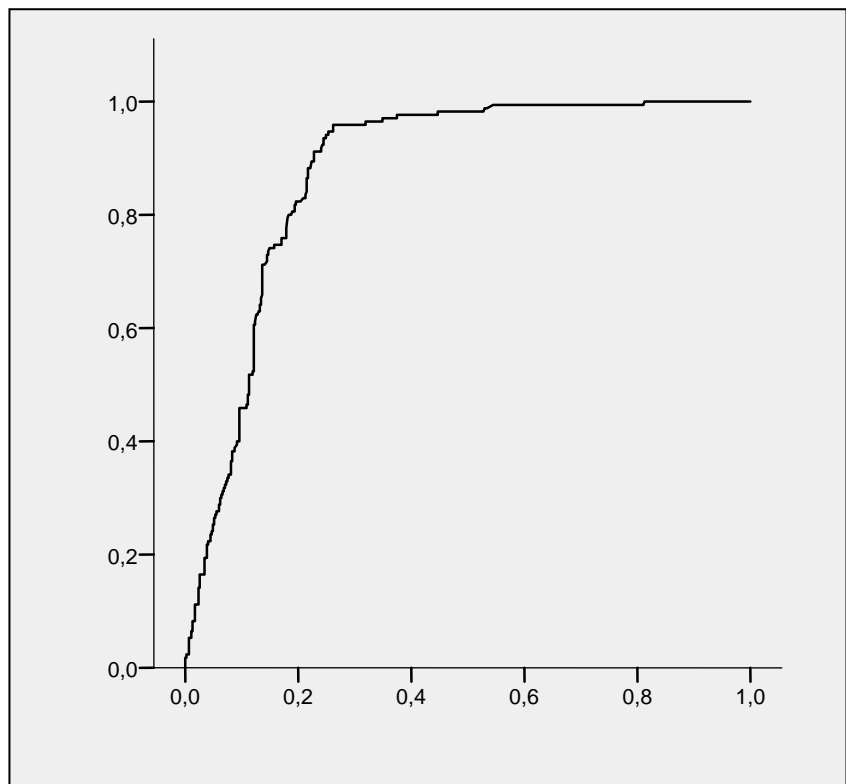
- **Sensibilidad (S):** 91,9% (85 - 95%)
- **Especificidad (E):** 74,7% (73 - 75%)
- **Odds Ratio (OR):** 33,29 (16,34 - 69,76)
- **Cociente de probabilidad + (CPP):** 3,626 (3,19 - 3,92)
- **Cociente de probabilidad - (CPN):** 0,109 (0,05 - 0,19)

Así, con estos valores obtenemos una aceptable sensibilidad y especificidad. Asimismo, el valor de la OR y el CPP nos indica la fuerza que tiene este punto de corte hacia tener un resultado positivo de los cultivos bacteriológicos.

Del mismo modo se procedió para IBG, en primer lugar, y para sepsis - meningitis:

### **Curva ROC para IBG**

**Sensibilidad**



**1 - Especificidad**

ABC	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
<b>0,877</b>	0,014	<,001	0,850	0,904

**Tabla 20.** ABC para IBG aplicando el modelo probabilístico

De la misma manera buscamos un punto de corte con el mejor ratio entre sensibilidad y especificidad. En la curva pocas dudas ofrece el valor 80 como el probablemente más adecuado para este propósito. Con este punto obtuvimos los siguientes resultados:

PTO. DE CORTE: 80		IBG		Total
		NO	SÍ	
IBG	NO	363	107	470
	SÍ	15	155	170
Total		378	262	640

**Tabla 21.** Tabla de contingencia para IBG (Pto. de corte: 80)

Y los siguientes parámetros estadísticos:

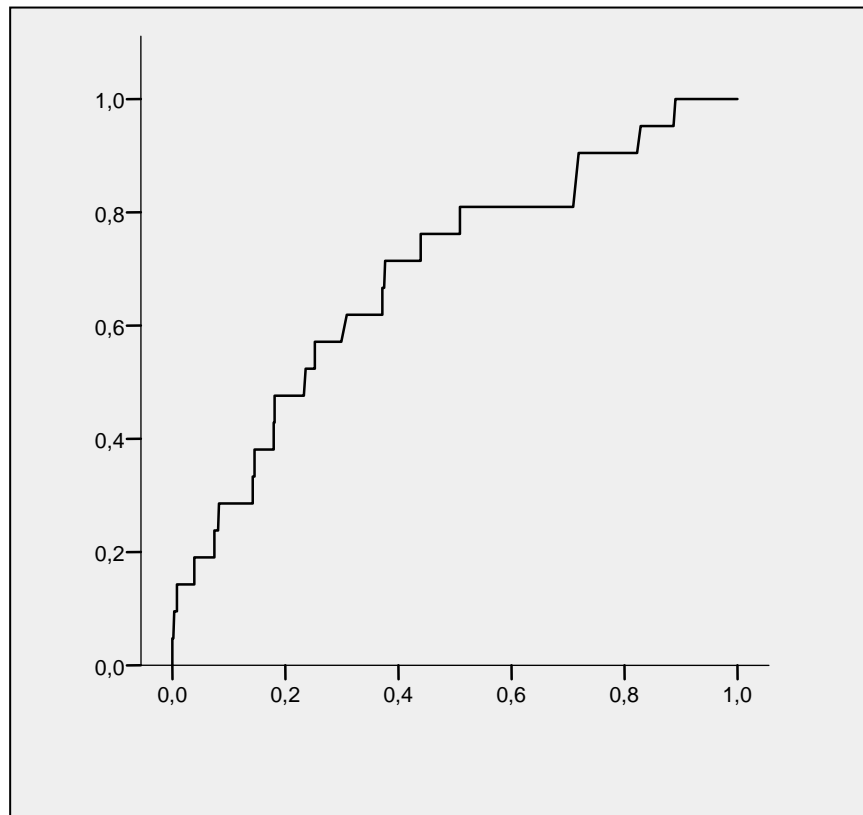
- **S: 87,7% (80 - 92%)**
- **E: 70,1% (68 - 71%)**
- **CPP: 2,931 (2,56 - 3,21)**
- **OR: 16,706 (9,15 - 30,93)**
- **CPN: 0,175 (0,10 - 0,20)**

Resultados similares a los obtenidos previamente para los cultivos.

A continuación, la misma operación para sepsis - meningitis.

### Curva ROC para sepsis - meningitis

**Sensibilidad**



**1 - Especificidad**

ABC	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
0,691	0,060	0,003	0,573	0,809

**Tabla 22.** ABC para sepsis - meningitis aplicando el modelo probabilístico

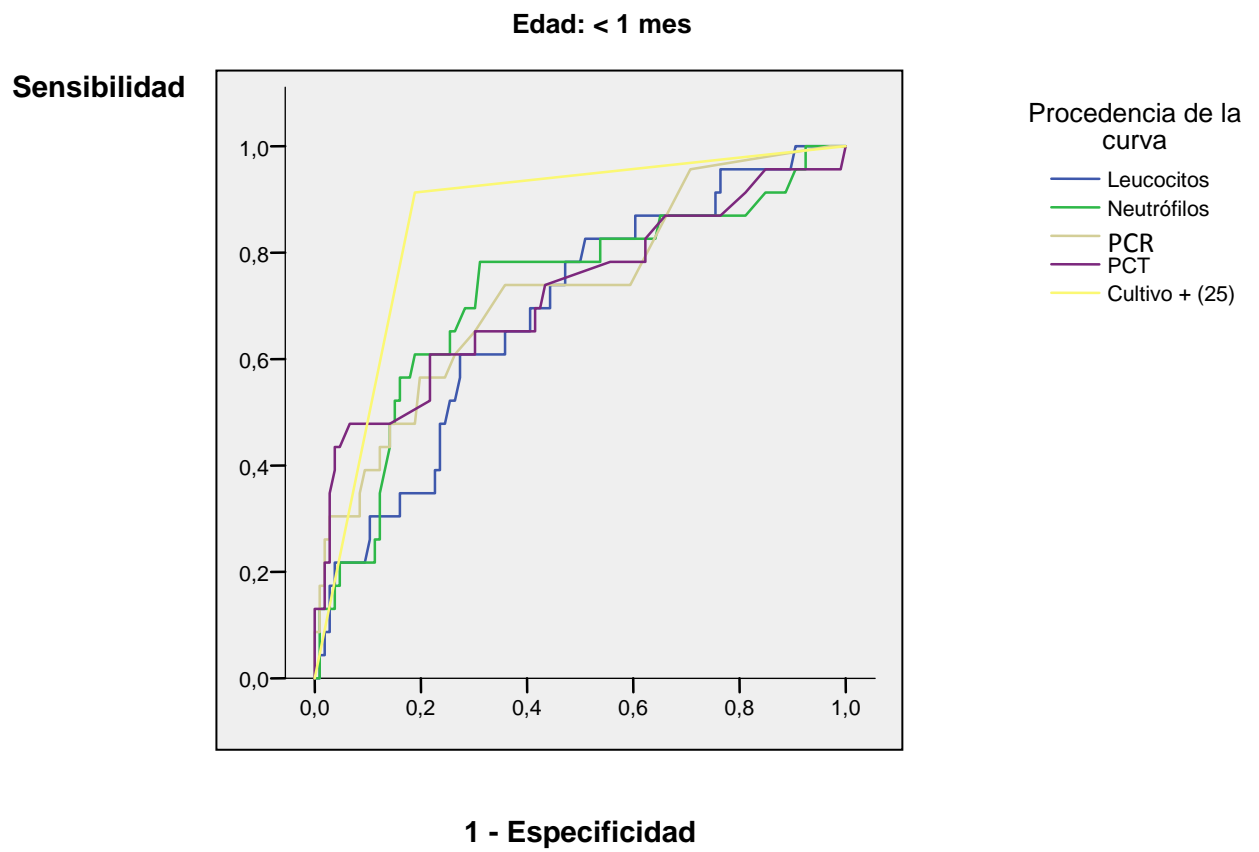
Los resultados para este concepto vuelven a ser muy discretos, tal y como ocurrió con anterioridad, motivado fundamentalmente por el escaso tamaño muestral.

#### **4. Comparación entre nuestro modelo y la evidencia previa:**

A continuación expondré en sucesivos gráficos comentados el comparativo entre nuestro modelo y los resultados expuestos anteriormente, para poder comparar nuestro modelo de una manera más cómoda.

Además, introducimos una estratificación, en función de la edad, para despistar una posible no validez o aplicabilidad de este modelo a neonatos:

### Curva ROC comparativa para cultivo+ (pto de corte: 25)



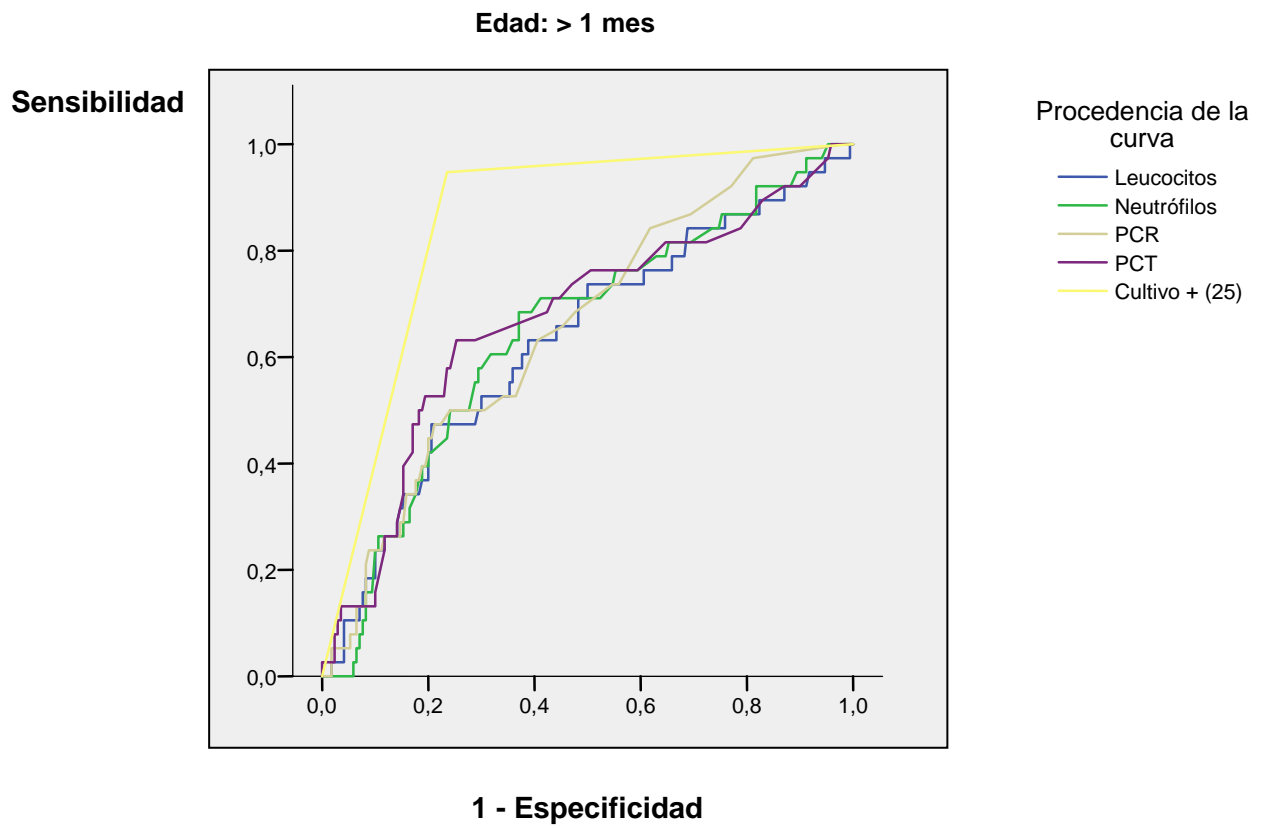
En esta gráfica podemos ver claramente cómo nuestro modelo tiene una distribución bastante más favorable que cada uno de los parámetros analíticos analizados separadamente. A continuación expondré de manera numérica el ABC calculada, y comparada con los parámetros analíticos analizados:

ABC	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
<b>Leucocitos</b>	0,688	0,059	0,005	0,571	0,804
<b>Neutrófilos</b>	0,724	0,063	0,001	0,600	0,848
<b>PCR</b>	0,730	0,060	0,001	0,612	0,849
<b>PCT</b>	0,723	0,067	0,001	0,592	0,853
<b>Cultivo + (25)</b>	0,862	0,041	<,0010	0,782	0,943

**Tabla 23.** ABC comparativa entre parámetros analíticos y nuestro modelo probabilístico, para cultivos positivos, en menores de 1 mes.



### Curva ROC comparativa para cultivo+ (pto de corte: 25)



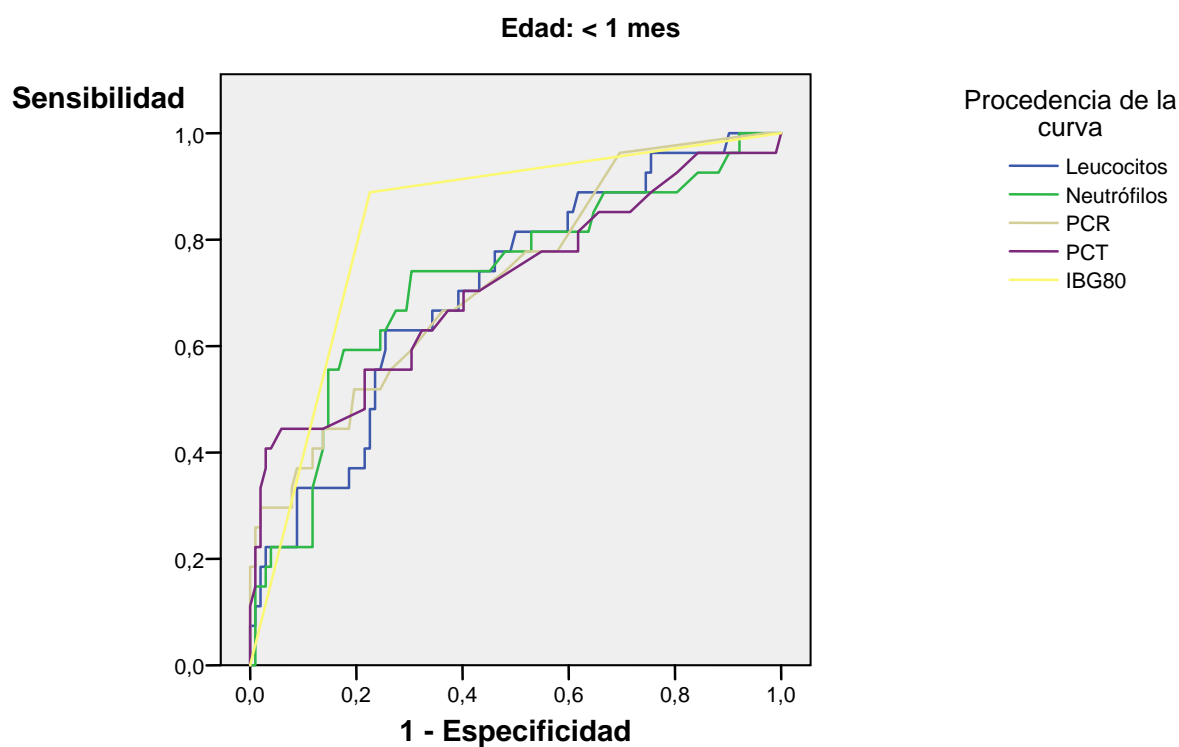
ABC	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
<b>Leucocitos</b>	0,630	0,052	0,012	0,529	0,732
<b>Neutrófilos</b>	0,646	0,050	0,005	0,549	0,744
<b>PCR</b>	0,656	0,047	0,003	0,565	0,748
<b>PCT</b>	0,669	0,052	0,001	0,567	0,770
<b>Cultivo +(25)</b>	0,856	0,030	<,001	0,798	0,914

**Tabla 24.** ABC comparativa entre parámetros analíticos y nuestro modelo probabilístico, para cultivos positivos, en mayores de 1 mes.

Lo expuesto anteriormente, de manera comparativa, muestra, por un lado, que no hay diferencias en el ABC en cuanto a la edad para el análisis de la probabilidad, de obtener cultivos positivos. El ABC en ambas situaciones ofrece unos parámetros bastante aceptables, en comparación con el resto de parámetros analizados.

De igual manera, realizamos el mismo procedimiento metodológico para el análisis de las IBG, comparando los diferentes parámetros analíticos con nuestro modelo, tomando como punto de corte el ya mencionado anteriormente de 80, e igualmente estratificándolo en función de la edad, neonatos y mayores de un mes de vida:

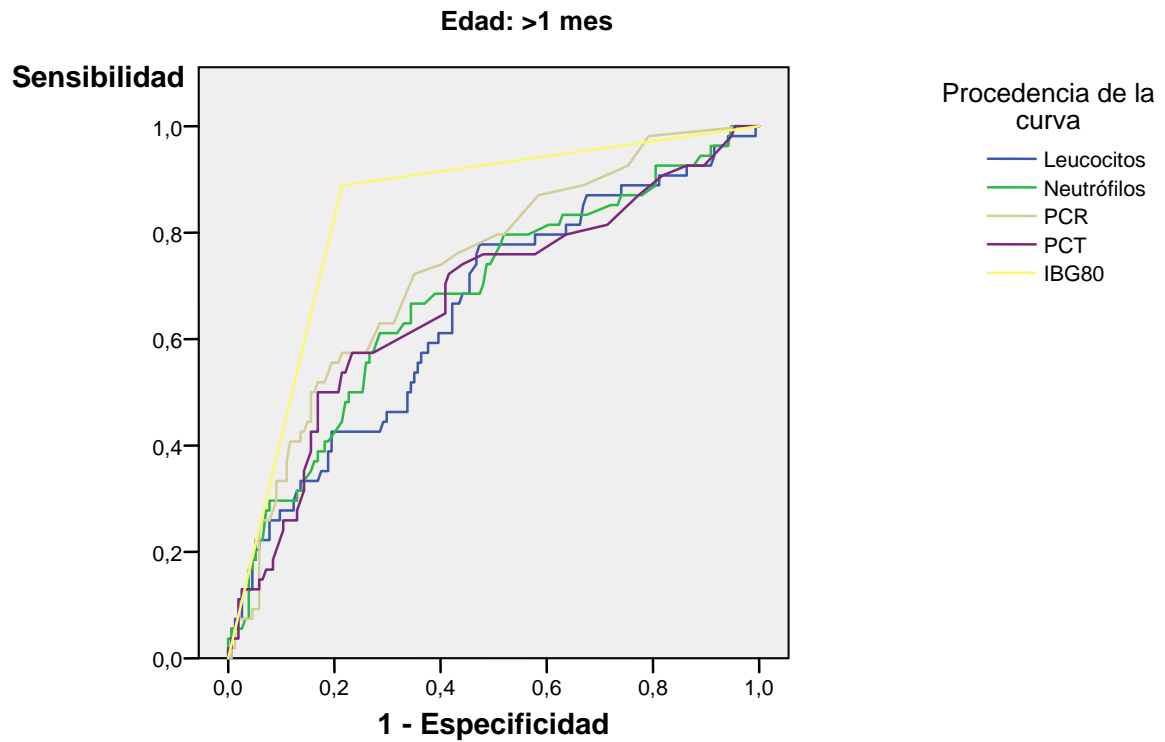
### Curva ROC comparativa para IBG (pto de corte: 80)



ABC	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
Leucocitos	<b>0,707</b>	0,055	0,001	0,599	0,815
Neutrófilos	<b>0,722</b>	0,059	<,001	0,607	0,837
PCR	<b>0,725</b>	0,055	<,001	0,617	0,833
PCT	<b>0,713</b>	0,062	0,001	0,592	0,834
IBG80	<b>0,832</b>	0,043	<,001	0,747	0,916

**Tabla 25.** ABC comparativa entre parámetros analíticos y nuestro modelo probabilístico, para IBG, en menores de 1 mes.

### Curva ROC comparativa para IBG (pto de corte: 80)



ABC	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
Leucocitos	<b>0,652</b>	0,044	0,001	0,566	0,738
Neutrófilos	<b>0,679</b>	0,044	<,001	0,594	0,764
PCR	<b>0,730</b>	0,039	<,001	0,653	0,806
PCT	<b>0,672</b>	0,044	<,001	0,585	0,759
IBG80	<b>0,837</b>	0,032	<,001	0,775	0,899

**Tabla 26.** ABC comparativa entre parámetros analíticos y nuestro modelo probabilístico, para IBG, en mayores de 1 mes.

En estas tablas encontramos resultados similares a los previos. Así, obtenemos unos resultados comparativamente mejores que los obtenidos separadamente con los diferentes parámetros analíticos, e independientemente de la edad, menores o mayores de 1 mes.

A continuación expondré las diferentes tablas de contingencia que expresan los datos concretos, y separadas en función de la edad, así como los parámetros de S, E, OR, CPP y CPN:

< 1 MES		<u>IBG80</u>		Total
		NO	SÍ	
IBG	NO	135	40	175
	SÍ	5	49	54
Total		140	89	229

**Tabla 27.** Tabla de contingencia para IBG (pto de corte: 80) en menores de 1 mes

- S: 88,9% (76 - 95%)
- E: 73,4% (70 - 75%)
- OR: 22,04 (7,73 - 67,68)
- CPP: 3,33 (2,58 - 3,83)
- CPN: 0,15 (0,05 - 0,33)

> 1 MES		<u>IBG80</u>		Total
		,00	1,00	
IBG	,00	228	67	295
	1,00	10	106	116
Total		238	173	411

**Tabla 28.** Tabla de contingencia para IBG (pto de corte: 80) en mayores de 1 mes

- S: 87% (77 - 93%)
- E: 68,3% (66 - 69%)
- OR: 14,41 (6,85 - 31,12)
- CPP: 2,74 (2,29 - 3,07)
- CPN: 0,19 (0,09 - 0,33)

< 1 MES		<u>Cultivo + (25)</u>		Total
		-	+	
cultivos	-	146	34	180
	+	4	45	49
Total		150	79	229

**Tabla 29.** Tabla de contingencia para cultivo + (pto de corte: 25) en menores de 1 mes

- S: 89,5% (75 - 96%)
- E: 76,4% (73 - 77%)
- OR: 27,57 (8,69 - 97,21)
- CPP: 3,79 (2,87 - 4,35)
- CPN: 0,13 (0,04 - 0,33)

> 1 MES		<u>Cultivo + (25)</u>		Total
		-	+	
cultivos	-	240	79	319
	+	6	86	92
Total		246	165	411

**Tabla 30.** Tabla de contingencia para cultivo + (pto de corte: 25) en mayores de 1 mes

- S: 92,9% (85 - 97%)
- E: 73,6% (71 - 74%)
- OR: 36,74 (14,75 - 97.25)
- CPP: 3,52 (3,01 - 3,83)
- CPN: 0,09 (0,03 - 0,20)

## 5. DISCUSIÓN



# **DISCUSIÓN**

A pesar de ser un tema sumamente estudiado, con muchos grupos dedicados a su estudio, el manejo de los lactantes febriles, por su frecuencia en la práctica clínica diaria, y por la importancia y la repercusiones clínicas, sociales y legales que conlleva un adecuado despistaje de las Infecciones Bacterianas Graves (IBG), no ha dejado de ser un tema controvertido y que ha evolucionado históricamente por diferentes etapas en función de la disponibilidad de herramientas diagnósticas. Así, en la década de los 80, los criterios eran básicamente clínicos, dada la escasez de parámetros analíticos precoces suficientemente fiables que permitieran "ahorrar" al paciente y al sistema la necesidad de obtención de cultivos bacteriológicos y el uso de antibioterapia empírica de amplio espectro. Sin embargo, a partir de la década de los 90, fruto de más investigaciones, y con la incorporación en un primer momento de la proteína c reactiva, y más recientemente de la procalcitonina, los protocolos han ido ajustándose a la mucha evidencia científica que recomendaba un uso más racional de los procedimientos diagnósticos y del uso de tratamientos antibióticos de manera empírica, sin que con ello se pudiera dejar de lado las herramientas clínicas ni microbiológicas, insustituibles hoy en día.

Aún con todo ello, y a pesar de algún intento ya hace algunos años, nuestra impresión en la práctica clínica diaria es que sería muy útil poder articular una herramienta que, integrando todos los parámetros tanto clínicos como analíticos en una fórmula, nos pudiera informar de la probabilidad de encontrar un cultivo positivo, o de que el paciente padeciera una IBG, de tal manera que pudiera permitirnos un uso más certero y racional de tratamientos antibióticos, por ejemplo, entre otros motivos ya expuestos con anterioridad.

En nuestra muestra hemos encontrado una prevalencia de IBG del 22,64%, con una tasa de cultivos positivos del 20,65%, datos que están en la línea de lo publicado en la literatura, con una prevalencia global en torno al 20%. En una revisión sistemática sobre 14 publicaciones sobre el tema (17) se encontró una prevalencia media del 20,5%, con una variabilidad que oscilaba entre el 4,5 y el 29,3%.

En relación a lo expuesto anteriormente, y a propósito de "intentos" previos de establecer un modelo común de abordaje de lactantes febriles, comentar un trabajo de 1991, publicado por Stephen M. Downs, en el cual, estudiando a niños entre 2 y 24 meses, y teniendo en cuenta el estado clínico del paciente y el recuento leucocitario, superior o inferior a 15000 leucocitos, concluye que el mejor abordaje del lactante febril considerado de riesgo era el tratamiento antibiótico empírico a todos los pacientes. Remarcar que en este estudio, si bien mencionados, no fueron tomados en cuenta la VSG o la PCR, y se excluían del análisis aquellos pacientes sin clínica de meningitis. (47) En la misma línea, doce años después, se manifestaba Brook en una revisión publicada en BMJ, en la que aboga por un abordaje conservador de los lactantes febriles menores de 3 meses, en cuanto a que propone su hospitalización y tratamiento antibiótico empírico hasta el resultado de los cultivos bacteriológicos, si bien ya apunta los inconvenientes en cuanto a estancia hospitalaria, comorbilidad y efectos indeseables de la antibioterapia que podría suponer esta actitud (48) Un año más tarde, la AMA publicaba un trabajo en el que, sobre una muestra de 3066 lactantes febriles menores de 3 meses, una muestra bastante amplia, analizaba el papel de las escalas clínicas y el recuento leucocitario sobre la actuación médica en estos pacientes. A diferencia de nuestro trabajo, incluía pacientes que fueron dados de alta, y concluía que los parámetros más relacionados con IBG eran la edad y el estado general, e incluía el análisis del recuento leucocitario, sin analizar ni PCR ni PCT. (49) Y, siguiendo en el repaso de modelos en la literatura que pudieran

anteceder al presentado en este trabajo, quizás comentar el que más similitudes presenta con el mismo, y es el publicado por Bachur en 2001 (50). Este trabajo incluía en el análisis a 5279 lactantes menores de 3 meses que acuden a Urgencias Hospitalarias por fiebre. Este trabajo tampoco incluía PCR ni PCT, sí así el recuento leucocitario y el análisis de orina. Su tasa de IBG era considerablemente más baja que la nuestra: un 75 Vs. 22,64%, que fue la tasa calculada en nuestra serie, que es similar a la encontrada en el trabajo antes mencionado de Brook, si bien no se especifica si se incluye en el análisis a las neumonías. El germen que encuentran con más frecuencia es el estreptococo del grupo B, a diferencia de lo encontrado en nuestra serie, con el E. Coli como máximo representante, en consonancia con lo publicado en trabajos como el expuesto anteriormente de Pantell; sus datos de sensibilidad son algo inferiores al nuestro (82 Vs 87%), mientras que su especificidad es ligeramente superior (76 Vs. 68,3%), probablemente en relación al punto de corte establecido por nosotros. Su OR, establecido como 12, también fue inferior a la nuestra, establecida como 14,41.

A partir de 2004, muchos son los trabajos que incluyen el estudio de diferentes RFA, inicialmente PCR, y posteriormente PCT, estableciendo diferentes puntos de corte de uno y otro en función de los pacientes estudiados. A pesar de que, como ya expuse en el apartado introductorio, el punto de corte para PCR es mayoritariamente establecido en 7 mg/dl, ni siquiera en esto hay unanimidad: así, en una revisión de la literatura realizada en 2004, se concluye que 5 mg/dl es el punto de corte ideal (51) . Y, para mayor incertidumbre, ni siquiera en guías de reconocido prestigio de medicina basada en la evidencia, como en la de Cincinnati de 2010, se incluía el análisis sistemático de PCR o PCT en el manejo del síndrome febril en menores de 3 meses (52). Este asunto queda en cierto modo zanjado tras diferentes meta-análisis y revisiones sistemáticas que, analizando toda la evidencia, sitúa a PCR y PCT como elementos fundamentales en el diagnóstico y despistaje de

IBG en niños. Por ejemplo, en una revisión ya citada, publicada en 2011 por Van der Bruel (17), se sitúa a estos marcadores de forma global por encima de otros marcadores inflamatorios, y con una precisión similar, ligeramente superior para PCT.

Si analizamos los **criterios de Rochester** en nuestra muestra, en relación a su utilidad en el despistaje de IBG, 170 pacientes de los 180 en que se detectó una IBG no cumplían los criterios de bajo riesgo, lo que demuestra una S= 94,4%, una E= 82,9% y un VPN= 97,74%. Al analizar por separado el grupo de sepsis - meningitis, obtenemos una S=63,63%, una E=63,97%, y un VPN=98,19%. Estos datos, en conjunto para IBG muy buenos, son manifiestamente mejorables, fundamentalmente en cuanto a la sensibilidad, para descartar sepsis - meningitis. Así, en el grupo de **bajo riesgo**, el riesgo de padecer una IBG (FN) era del 2,25% y de padecer una sepsis - meningitis del 1,80%, mientras que en el grupo de **alto riesgo**, el riesgo de padecer una IBG (VP) era del 65,63% y de padecer una sepsis - meningitis, 5,4% (**v. tablas 7 y 8**). Estos datos contrastan con otros estudios publicados, y el más clásico es de Baraff, en el que encontraba un riesgo similar para IBG y sepsis - meningitis en el grupo de bajo riesgo (2,6 y 1,3%), pero un riesgo mucho menor para el grupo de alto riesgo en cuanto a IBG (24,3%), en torno a un 40% menos que nosotros (53). En diferentes estudios prospectivos que utilizaron estos criterios, sólo o combinados con los de Philadelphia, la tasa de IBG en el grupo de alto riesgo osciló entre 12,3 y el 33,9% de los pacientes (54) (55) (56) (57) , contrastando igualmente con nuestro dato del 65,63%. Estos mismos trabajos, sin embargo, sí ofrecen datos semejantes del riesgo en el grupo de bajo riesgo, con una variabilidad entre el 0 y el 5,97%. Analizando todos los trabajos publicados a este respecto, en una revisión de la literatura publicada en 2010, que estudiaba 21 trabajos, concluyeron que el riesgo estimado de IBG en el grupo de alto riesgo oscilaba entre 19,8 y el 23,8% (prospectivos y retrospectivos), mientras que en el grupo de bajo riesgo variaba entre el 0,67 y el 2,71% (58) Estos

datos concuerdan en gran medida con el grupo de bajo riesgo, no así con el de alto riesgo. Esta diferencia pueda ser explicada por la población estudiada, ya que nosotros incluimos población hospitalaria, y en el resto de los trabajos incluyen población general. Esta "sobre-estimación" del riesgo podría incidir en nuestra fórmula a perder especificidad y tener mayor tasa de falsos positivos, algo asumible es una prueba de screening de IBG, en la que lo fundamental en un Servicio de Urgencias es tener una muy baja tasa de FN, y una alta sensibilidad.

En cuanto a los **parámetros de laboratorio**, nuestros pacientes con IBG (n=180), tenían de media una cifra de leucocitos por encima de 15.000 (15982), lo que está en la línea de todas las publicaciones a este respecto ya comentadas, una cifra de neutrófilos, sin embargo, algo más baja de media (8139), una PCR en torno a 5 mg/dl (4,96 de media) y una PCT > 2 (2,23 de media). El ABC de nuestros pacientes para estos parámetros analizados por separado recordemos que estaba, para IBG, entre 0,66 para leucocitos y 0,73 para PCR, resultados similares a otros estudios, como el de Cuello García (2), en el que, al igual que nosotros, obtenía un ABC de 0,6 para neutrófilos y de 0,55 para leucocitos totales, inferior a la nuestra (0,665); para PCR obtuvo un ABC de 0,71, ligeramente inferior a la nuestra. En este trabajo no se analiza la PCT. Otros estudios, sin embargo, arrojan un ABC para estos valores superiores a los nuestros, como el de Fernández López et al, en 2003, (24) ABC para PCT y PCR de 0,95 y 0,81, o el de Andreola et al (38), con ABC para PCT, PCR, leucocitos totales y neutrófilos de 0,82, 0,85, 0,81 y 0,74. En otro estudio publicado en 2008 de Maniaci et al (59) fueron de 0,66 para leucocitos (igual que la nuestra), y de 0,74 y 0,82 para neutrófilos y PCT, superiores a las calculadas por nosotros.

Un índice de validación de parámetros analíticos elaborado por Galetto - Lacour et al en 2010 (60) daba diferente puntuación en función de un valor de PCT superior o inferior a 0,5 y 2, de PCR superior o inferior a 40 y

100, y del resultado de una tira reactiva de orina positivo o negativo. En este estudio, que incluía 106 pacientes menores de 3 meses, obtuvo un ABC de 0,91, superior a los hallados en su estudio para PCT, PCR y leucocitos totales, de 0,84, 0,86 y 0,71, respectivamente.

Este último estudio, de gran relevancia, indica que la combinación de parámetros proporciona una mayor precisión diagnóstica que el encontrar únicamente un punto de corte de alta sensibilidad y especificidad para un parámetro aislado, pues amplia base científica hay que demuestra que un único parámetro no sirve para discriminar entre IBG y localizada. Además, la adición de parámetros analíticos a las variables clínicas en las diferentes escalas clínico-analíticas nos apuntaban el camino se integrar todos los elementos posibles hacia un diagnóstico más certero. Sin embargo, a pesar de todo esto, y de los incipientes esfuerzos realizados para la construcción de un modelo que integre todo lo anterior, los cuales carecían de parámetros tan importantes como PCR o PCT, hasta el momento pensamos que se hacía necesaria una herramienta que nos sirviera como guía fidedigna y precisa de detección precoz de IBG.

Nuestro modelo, integrando todos los parámetros clínicos y de laboratorio al alcance de la mayoría de los Servicios de Urgencia hospitalarios, alcanza una mayor precisión diagnóstica, definido como ABC en curva ROC para los puntos de corte mostrados en resultados, que la hallada de manera individual para leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT. No encontramos diferencias de aplicabilidad en menores o mayores de un mes; además, se puede establecer con bastante certeza la probabilidad de encontrar un cultivo positivo en nuestros pacientes (salvo neumonía no bacteriémica) mediante la aplicación de la variante de la fórmula para cultivos positivos. Creemos y deseamos que pueda servir de utilidad en la práctica clínica diaria y como base para futuros estudios.

## **6. CONCLUSIONES**

# **CONCLUSIONES**

Las principales conclusiones que hemos podido establecer tras este trabajo son las siguientes:

1. Es posible establecer un índice predictor de infección bacteriana grave (IPIBG) para lactantes menores de 3 meses con síndrome febril sin foco, que integre datos clínicos y analíticos.
2. Nuestro IPIBG ha mostrado tener una mayor precisión diagnóstica que cualquiera de los datos analíticos analizados separadamente, a saber: leucocitos, neutrófilos totales, proteína C reactiva y procalcitonina.
3. De la misma manera, se ha podido establecer un índice predictor de obtención de cultivos positivos (IPCP), con resultados similares al obtenido para el IPIBG.
4. Ambos índices, para los puntos de corte establecidos, han podido diagnosticar en nuestra muestra de manera fiable a la mayor parte de las IBG, con un cociente de probabilidad negativo muy cercano a cero.
5. No se han objetivado diferencias entre neonatos y mayores de un mes en cuanto a la aplicabilidad de estas herramientas diagnósticas.



## **6. BIBLIOGRAFÍA**

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. C. Rodrigo Gonzalo de Liria, M. Méndez Hernández. *Fiebre sin foco*. [ed.] Asociación Española de Pediatría. 2011, Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica.
2. C.A. Cuello Garcia, L. Tamez Gómez y J. Valdez Ceballos. *Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización.*, An Pediatr (Barc) 2008; 68 (2): 103-9.
3. Anna R. Huppler, Jens C. Eickhoff and Ellen R. Wald. *Performance of Low-Risk Criteria in the Evaluation of Young Infants With Fever: Review of the Literature*. Pediatrics 2010; 125: 228-233.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. *Diagnosis and Management of Febrile Infants (0-3 months)*. Evidence Report/Technology Assessment 2012; 205
5. Bonadio WA, Hennes H, Smith D. *Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants.*, Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 111-4.
6. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J. *Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered?*, Clin Pediatr (Phila) 2000; 39: 81-8.
- 7 Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management*. Pediatrics 1994; 94: 390-6.
8. Ferrera PC, Bartfield JM, Snyder HS. *Neonatal fever: utility of the Rochester criteria in determining low risk for serious bacterial infections.*, Am J Emerg Med 1997; 15: 299-302.
9. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J. *Management and outcomes of care of fever in early infancy*. JAMA 2004; 291: 1203-12.

10. Bonadio WA, Hagen E, Rucka J. *Efficacy of a protocol to distinguish risk of serious bacterial infection in the outpatient evaluation of febrile young infants.* Clin Pediatr (Phila) 1993; 32: 401-4.
11. Kaplan RL, Harper MB, Baskin MN. *Time to detection of positive cultures in 28-to-90-day-old febrile infants.* Pediatrics 2000; 106: E74.
12. Brik R, Hamissah R, Sheshada N. *Evaluation of febrile infants under 3 months of age: is routine lumbar puncture warranted?* Isr J Med Sci 1997; 33: 93-7.
13. Wasserman GM, White CB. *Evaluation of the necessity for hospitalization of the febrile infant less than three months of age.* Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 163-9.
14. Marom R, Sakran W, Antonelli J. *Quick identification of febrile neonates with low risk for serious bacterial infection: an observational study.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: F15-F18.
15. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McKracken GH Jr, Powell KR et al. *Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source.* Pediatrics 1993; 92: 1-12.
16. LJ, Baraff. *Management of fever without source in infants and children.* Ann Emerg Med 2000; 36: 602-14.
17. Van der Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T. *Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review.* BMJ 2011; 342: d3082.
18. Sahikh N, Morone NE, Bost JE, Farell MX. *Prevalence of urinary tract infection in childhood. A meta-analysis.* Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 302-8.
19. Reardon JM, Carstairs KL, Rudinsky SL. *Urianalysis is not reliable to detect a urinary tract infection in febrile infants presenting to the ED.* Am J Emerg Med 2009; 27: 930-2.
20. Dayan PS, Bennet J, Best R. *Test characteristics of the urine Gram stain in infants < or = 60 days of age with fever.* Pediatr Emerg Care 2002; 18: 2-4.
21. Tillett WS, Francis T. *Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus.* J Exp Med 1930; 52: 561-71.
22. MB, Pepys. *C-reactive protein fifty years on.* Lancet 1981; 1: 653-7.

23. Pepys MB, Baltz ML. *Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein*. Adv Immunol 1983; 34: 141 - 212.
24. Grupo de Trabajo Sobre el Niño Febril. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *El niño febril. Resultados de un estudio multicéntrico*. Anales Españoles de Pediatría 2001; 55: 5-10.
25. Pulliam PN, Attia M, Cronan K. *C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection*. Pediatrics 2001; 108: 1275-1279.
26. Isaacman D, Burke BI. *Utility of the serum c-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children*. Archiv Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 905-909.
27. Allen L. Hsiao, Lei Chen, M. Douglas Baker. *Incidence and Predictors of Serious Bacterial Infections Among 57-to 180-day-old Infants*. Pediatrics 2006; 117: 1695-701.
28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Feverish illness in children. Assessment and initial management in children younger than 5 years*. NICE clinical guideline 2007; 47.
29. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. Lancet 1993; 341: 515-18.
30. M., Meisner. *Procalcitonin. A new innovative marker for severe infection and sepsis. Biochemical and clinical aspects*. Brahms Diagnostica 1996: 14-21.
31. Dandona P, Nix D, Wilson MF. *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*. J Clin Endocrinol Metab 1994; 93: 54-58.
32. A. Fernández López, C. Luaces Cubells, C. Valls Tolosa, J. Ortega Rodríguez, J.J. García García et al. *Procalcitonina para el diagnóstico de infección bacteriana invasiva en el lactante febril*. Anales Españoles de Pediatría 2001; 55: 321-8.
33. A. Fernández López, C. Luaces Cubells, J.J. García García, J. Fernández Pou and the Spanish Society of Pediatric Emergencies. *Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter*

*study and utility of a rapid qualitative test for this marker. Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 895-903.

34. Axel R. Franz, Martina Kron, Frank Pohlandt and Gerald Steinbach. *Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-71.

35. Lapillonne A, Basson E, Monneret G. *Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. Lancet* 1998; 351: 1211-2.

36. Gendrel D, Bohuon C. *Procalcitonin, a marker of bacterial infection. Infection* 1997; 25: 133-4.

37. J.A. Pastor Peidró J, González de Dios MM, Urán Moreno B, García Avilés A, de la Morena Campillo y M. Moya Benavent . *Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. Anales Españoles de Pediatría* 2007; 67: 530-5.

38. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M and Da Dalt L. *Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 672-677.

39. Marin Reia, P. *Exactitud del test de procalcitonina en el diagnóstico de bacteriemia oculta en pediatría: revisión sistemática y metanálisis. Anales Españoles de Pediatría* 2010; 72: 403-12.

40. Akpede GO, Abiodun PO. *The micro-erythrocyte sedimentation rate as a screening test for bacteriemia in young children with non-focal infections. West Afr J Med* 1995; 14: 147-51.

41. Crain EF, Shelov SP. *Febrile infants. Predictors of bacteriemia. J Pediatr* 1982; 101: 686-9.

42. Martich GD. *Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of anti-inflammatory agents. J Exp Med* 1991; 173: 1021-4.

43. Buck C. *Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. Pediatrics* 1994; 93: 54-8.

44. Gendrel, Dominique. *Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections.* *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875 - 881.
45. Annick Galetto-Lacour, Samuel A. Zamora and Alain Gervais. *Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center.* *Pediatrics* 2003; 112: 1054-60.
46. Moulin F. *Diagnostic value of serum interferon-alpha in lower respiratory tract infection of children.* *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 883-6.
47. Downs, McNutt, and Margolis. *MANagement of infants at risk for occult bacteriemia: A decision analysis.* *J Pediatr* 1991: 11-20.
48. Brook, Itzhak. *Unexplained fever in young children: how to manage severe bacterial infection.*, *BMJ* 2003: 1094-7.
49. R H. Pantell, T B. Newman, J Bernzweig, D A Bergman, J I Takayama, M Segal et al. *Management and outcomes of care of fever in early infancy.* *JAMA* 2004: 1203-1212.
50. R. G. Bachur y M.B. Harper. *Modelo predictivo para las infecciones bacterianas graves en lactantes menores de 3 meses de edad.* *Pediatrics* 2001; 52: 67-72.
51. Kourtis, Sullivan, Sathian. *Practice guidelines for the management of febrile infants less than 90 days of age at the ambulatory network of a large pediatric health care system in the United States: summary of the evidence.* *Clinical pediatrics* 2004: 11-16.
52. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. *Fever of uncertain Source in infants 60 days of age or less* 2010: 1-14.
53. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, Stephen ML. *Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis.* *Pediatr Infect Dis J* 1992: 257-65.
54. Dagan R, Poell KR, Hall CB, Menegus MA. *Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalised for suspected sepsis.* *J Pediatr* 1985; 107: 855-860.
55. Dagan R, Sofer S, Philip M, Shachack E. *Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections.* *J Pediatr* 1988; 112: 355-360.

56. Chiu C-H, Lin T-Y, Bullard MJ. *Application of criteria identifying febrile outpatient neonates at low risk for bacterial infections*. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 946-949.
57. Garra G, Cunningham SJ, Crain EF. *Reappraisal of criteria used to predict serious bacterial illness in febrile infants less than 8 weeks of age*. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 921-925.
58. A R Huppler, J C Eickhoff and E R Wald. *Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature*. *Pediatrics* 2010; 125: 228-233.
59. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker K L, Bachur R. *Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections*. *Pediatrics* 2008; 122: 701-710.
60. A Galetto-Lacour, S A Zamora, B Andreola, S Bressan, L Lacroix, L Da Dalt and A Gervaix. *Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source*. *Arch Dis Child* 2010; 95: 968-973.
61. Vann den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhani M et al. *Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review*. *BMJ* 2011; 342: d3082.